

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/076432 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 401/14**,  
471/04, A61K 31/5513, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02417

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. März 2003 (10.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 11 770.5 14. März 2002 (14.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim  
am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HURNAUS, Rudolf**  
[DE/DE]; Silcherstrasse 19, 88400 Biberach (DE).  
**RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447  
Warthausen (DE). **MÜLLER, Stephan, Georg** [DE/DE];  
Melzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **STENKAMP,  
Dirk** [DE/DE]; Talfeldstrasse 42, 88400 Biberach (DE).  
**LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE]; Mälzerstrasse 8,  
88447 Warthausen (DE). **DREYER, Alexander** [DE/DE];

Abteistrasse 24, 88416 Ochsenhausen (DE). **GERLACH,  
Kai** [DE/DE]; Sammlungsgasse 2, 89073 Ulm (DE).  
**SCHINDLER, Marcus** [DE/DE]; Kapellenweg 3, 88400  
Biberach (DE). **ARNDT, Kirsten** [DE/DE]; Ropachweg  
22, 88400 Biberach (DE). **BAUER, Eckhart** [DE/DE];  
Nickelshalde 11, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse  
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

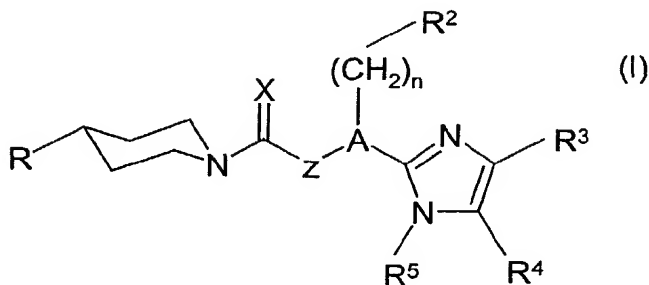
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BENZODIAZEPINE-SUBSTITUTED PIPERIDINES FOR UTILIZATION IN THE TREATMENT OF CARDIOVAS-  
CULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: BENZODIAZEPIN-SUBSTITUIERTE PIPERDINE ZUR VERWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON  
CARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to substituted piperidines of general formula (I), wherein R, R<sup>2</sup> to R<sup>5</sup>, A, X, Z and n have the meaning defined in claim 1, to their tautomers, their diastereomers, their enantiomers, their mixtures and salts, especially their physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids or bases. Said piperidines have valuable pharmacological properties, particularly CGRP-antagonistic properties. The invention also relates to medicaments containing said compounds, to the use thereof and to a method for the production of said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperidine der allgemeinen Formel (I), in der R, R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup>, A, X, Z und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere CGRP-antagonistische Eigenschaften, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.



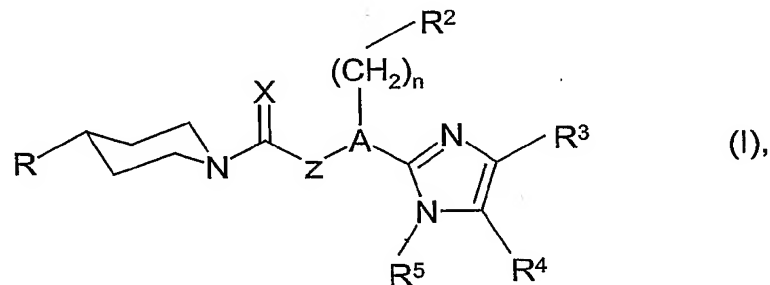
WO 03/076432 A1



- 
- *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

BENZODIAZEPIN-SUBSTITUIERTE PIPERDINE ZUR VERWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON  
CARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Piperidine der all-  
gemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und  
deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen  
oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel,  
deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten

R einen gesättigten, einfach ungesättigten oder, im Fall der 6- und 7-gliedrigen  
Heterocyclen, auch zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-,  
Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz-Heterocyclen,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder  
Stickstoffatom verknüpft sind und

ein oder zwei Carbonylgruppen enthalten, die mit mindestens einem Stickstoff-  
atom verknüpft sind,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

- 2 -

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen jeweils durch eine Alkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die

5 Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei eine Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, *N*-Methyl-pyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 2(1*H*)-Oxochinolin-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Benzolring kondensiert sein können,

15 wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Trifluor-

20 methyl-, Difluormethyl-, Difluormethoxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

30 X ein Sauerstoffatom oder, sofern Z die Gruppe -NR<sup>1</sup>- bedeutet, auch eine der Gruppen =N-CN oder =N-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, worin



- 3 -

$R^6$  einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,

5

Z eine der Gruppen  $-CH_2-$ , in der die Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch ein Fluoratom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder  $-NR^1-$ , in der

10

$R^1$  das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die im Alkylteil mit Ausnahme der Position 1 durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylalkylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-,

15

Nitro-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, darstellt,

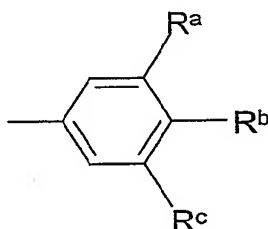
20

A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom

n die Zahl 1 oder 2,

25

$R^2$  die Gruppe



in der

- eine der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Amino-, Acetylamino-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,
- eine zweite der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Amino-, Acetylamino-, Alkanoyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe und
- die dritte der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Difluormethoxy-, oder Trifluormethoxygruppe darstellen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- $R^3$  und  $R^4$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,
- eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch  $R^d$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R^d$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

- 5 -

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

5 jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann, darstellt,

10 eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

15 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-gruppe substituiert sein kann und

20 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

25 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder  
30 Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome  
5 enthält,

oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein  
10 können,

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-,  
15 Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-imino-carbonylgruppe, in der

20 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cyclo-  
25 alkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfi-nyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-,  
30 Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann, und

R<sup>5</sup> die Gruppe  $-(CH_2)_m-R^e$ , in der

m die Zahl 0 und

5

R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch R<sup>f</sup> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

10

R<sup>f</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder

15

Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt, oder

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann, oder

20

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

25

ein Wasserstoffatom der C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

30

die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexyl- und Cycloheptylgruppe jeweils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

oder m eine der Zahlen 1 bis 5 und

5  $R^e$  ein Wasserstoffatom, eine Aminomethylen-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminomethylen-,  
Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminomethylen-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-,  
Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, wobei

10 ein Wasserstoffatom der  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -  
Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -  
alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

15 die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylen-  
gruppe in Position 4 der Cyclohexyl- und Cycloheptylgruppe jeweils durch ein  
Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-,  
-N( $C_{1-3}$ -Alkyl)- oder -N( $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

20 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt  
sein können oder/und

25 jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cyclo-  
alkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine  
Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)- oder -N( $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)-gruppe  
ersetzt sein kann,

30 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils unabhängig voneinander durch  $R^g$   
mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder ver-  
schieden sein können und  $R^g$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine  
 $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-,  
Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-,  
Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -

Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt,

oder eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-gruppe substituiert sein kann und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

darstellen, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können.

Beispielsweise kommt für R die 4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-, 4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-, 4-(2,4-Dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-, 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl)- Gruppe in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel I ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfaßt jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und



R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

5 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils unabhängig voneinander durch R<sup>d</sup> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>d</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt, oder

15 eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

20 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

30 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl- C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome  
5 enthält,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, derer Gemische und deren Salze.

- 10 Eine zweite besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeiner Formel I sind diejenigen, in denen R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähn definiert sind und

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

15

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

20

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-imino-carbonylgruppe, in der

25

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

30

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfi-

- 13 -

nyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder-N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-,  
5 Chlor-, -Brom- oder Iodatome, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluor-  
methyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluor-  
methoxygruppe ersetzt sein kann, darstellen.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

10 R einen gesättigten oder einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-,  
Oxaza- oder Thiaza-Heterocyclen,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft  
15 sind und

eine mit einem oder zwei Stickstoffatomen des Heterocyclen verknüpfte Carbo-  
nylgruppe enthalten,

20 an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem der Kohlenstoffatome durch eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Furyl-,  
Thienyl- oder Pyrrolylgruppe substituiert sein können,

25 und wobei eine Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten  
Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Thiophen-Ring kondensiert sein  
kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-  
30 gruppen sowie die benzo-, thieno- und pyridokondensierten Heterocyclen im  
Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch  
Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Alkoxycarbo-

- 14 -

nyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbo-  
nyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen  
mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder  
verschieden sein können,

5

X ein Sauerstoffatom oder, sofern Z die Gruppe  $-NR^1$ - bedeutet, auch die Gruppe  
 $=N-CN$ ,

Z eine der Gruppen  $-CH_2-$  oder  $-NR^1$ -, in der

10

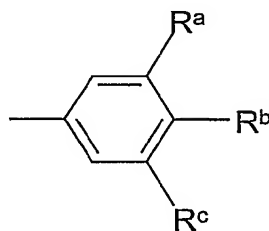
$R^1$  das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt,

A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiertes  
Kohlenstoffatom,

15

n die Zahl 1 oder 2,

$R^2$  die Gruppe



20 in der

eine der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder  
Iodatome, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-,  
Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethoxy-, Amino-, Acetylamino-, Dialkyl-  
aminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkyl-  
aminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

25

eine zweite der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Alkoxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Acetylamino- oder Alkanoylgruppe und

- 5 die dritte der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe darstellen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

10

$R^4$  das Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

15

eine Phenylgruppe, die durch  $R^d$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R^d$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe darstellt, oder

20

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann,

25

oder  $R^3$  und  $R^4$  zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

30

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-,

Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

5

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

10

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

15

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe ersetzt sein kann, und

R<sup>5</sup> die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>e</sup>, in der

20

m die Zahl 0 und

R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

25

die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe jeweils durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

oder m eine der Zahlen 1 bis 5 und

30

R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom, eine Aminomethylen-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminomethylen-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminomethylen-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino carbonyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe jeweils durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

5 eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

10

eine Phenylgruppe, die durch R<sup>9</sup> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>9</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-,  
15 C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt,

15

oder eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-,  
20 Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann, darstellen,

20

bedeuten, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend  
25 genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können,

25

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

30

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

5 R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>4</sup> eine Phenylgruppe, die durch R<sup>d</sup> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>d</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  
 10 C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt, oder

15 eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann, bedeuten.

20

Eine zweite besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

25 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-,  
 30 Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der



ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

5        jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder-N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- gruppe ersetzt sein kann,

10        und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe ersetzt sein kann, bedeuten.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

15        R einen einfach ungesättigten, über ein Stickstoffatom verknüpften 5- bis 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

20        wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen eine mit beiden Stickstoffatomen des Heterocyclus verknüpfte Carbonylgruppe enthalten,

25        an einem der Stickstoffatome und einem der gesättigten Kohlenstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können,

30        und wobei die Doppelbindung der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, Hydroxy-, Aminocarbonyl- oder Alkanoylgruppe substituierten Benzolring kondensiert ist,

X ein Sauerstoffatom,

- 20 -

Z eine der Gruppen  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{NR}^1-$ , in der

$\text{R}^1$  das Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

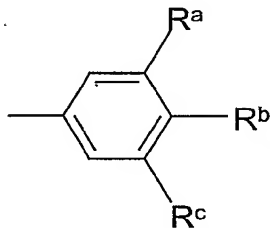
5

A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

n die Zahl 1,

10

$\text{R}^2$  die Gruppe



in der

15 eine der Gruppen  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  und  $\text{R}^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Aminogruppe,

eine zweite der Gruppen  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  und  $\text{R}^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe und

20

die dritte der Gruppen  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  und  $\text{R}^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom darstellen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25  $\text{R}^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$\text{R}^4$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino-,

Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

5

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonylgruppe oder durch

10

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 des 6-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

15

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann, und

20 R<sup>5</sup> die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>e</sup>, in der

m die Zahl 0 und

R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom,

25

oder m eine der Zahlen 1 bis 3 und

R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom, eine Aminomethylen-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminomethylen- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminomethylengruppe darstellen,

30

bedeuten, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, verzweigt oder unverzweigt sein können,

- 5 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

10

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>4</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-,  
15 Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten.

Eine zweite besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und  
20 R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

25

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, wobei

30

die Methylengruppe in Position 4 des 6-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

- 23 -

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

5 bedeuten.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende genannt:

- 10 (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 15 (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-  
amid,
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 25 (5) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-3*H*-chinazolin-  
3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-  
methylester,
- 30 (6) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-  
carbonsäuremethylester,

- 24 -

- (7) 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure,
- 5 (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{( *R* )-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[6-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (9) 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid,
- 15 (10) 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid,
- (11) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{( *R* )-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-5-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[( *R* )-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-butyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 25 (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{( *R* )-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 30 (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[( *R* )-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,

- (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-  
amid,
- 5 (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure  
{(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 15 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-cyclohexyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-  
ethyl]-amid,
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-cyclopentyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-  
ethyl]-amid,
- 25 (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(5-dimethylamino-pentyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 30 (22) 4-[2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-benzimidazol-1-yl]-  
buttersäure-methylester,

- (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[6-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-fluor-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-5-fluor-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 15 (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[5,6-dichlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-  
1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (27) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-  
propyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-methylester,
- (28) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-  
1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-  
propyl)-1H-benzimidazole-5-carbonsäure,
- 25 (29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)methyl]-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 30 (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,



- (31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[1-[6-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-2-(3,4-dibrom-  
phenyl)-ethyl]-amid,
- 15 (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[5,6-dichlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[1-[7-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-2-(3,4-dibrom-  
phenyl)-ethyl]-amid,
- (36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-fluor-1*H*-benzimidazol-  
2-yl]-ethyl}-amid,
- 25 (37) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 30 (38) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,

- (39) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-  
yl]-ethyl}-amid,
- 5 (40) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-  
amid,
- 10 (41) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 15 (42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 20 (43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 25 (44) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 30 (45) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- (46) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,

- (47) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-  
yl]-ethyl}-amid,
- 5 (48) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-  
amid,
- 10 (49) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 15 (50) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (51) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 25 (52) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 30 (53) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-  
1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-  
propyl)-1*H*-benzimidazole-5-carbonsäure-methylester,
- (54) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-  
1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-  
propyl)-1*H*-benzimidazole-5-carbonsäure,

- (55) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (56) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (57) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl-  
methyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 15 (58) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benz-  
imidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- (59) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (60) 3-(1-{4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-  
2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- (61) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-  
1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodi-  
azepin-2-on,
- 25 (62) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-imidazol-1-yl-propyl)-  
1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodi-  
azepin-2-on,
- 30

- (63) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[5-(3-dimethylamino-propyl)-1-ethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 5 (64) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-diethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 10 (65) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(4-hydroxy-butyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 15 (66) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(1-methyl-piperidin-3-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 20 (67) 3-[1-(4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-{1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}-butyryl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- (68) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-pyridin-4-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 25 (69) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-piperidin-4-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 30 (70) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,

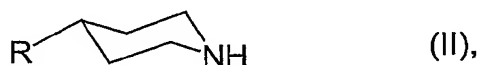
- (71) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[7-(3-dimethylamino-propoxy)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 5 (72) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-piperidin-4-ylmethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 10 (73) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 15 (74) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-methyl-6-pyrrolidin-1-yl-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- (75) Enantiomere von 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-diethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 20 (76) Enantiomere von 3-[1-(4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-{1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 25 deren Stereoisomere und Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders bewährt

- 33 -

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das Sauerstoffatom und Z die  $-NR^1$ -Gruppe bedeuten, und wobei  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  und A wie eingangs erwähnt definiert sind

5 Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel II,



in der

R wie eingangs erwähnt definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen

10 Formel III,

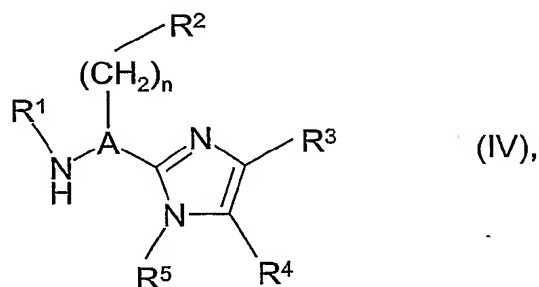


in der

$X^1$  eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-gruppe, bedeutet,

15

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



in der

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und n wie eingangs erwähnt definiert sind,

20

und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Precursor-Funktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, daß man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten II oder IV mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivats der allgemeinen Formel III in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur

5 Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente IV oder II zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, durchgeführt. Als Lösemittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von

10 Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -30 und +25°C, bevorzugt -5 und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen +20°C und +70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53 - 93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569 - 4572 (1983)).

25 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe bedeuten, in der

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

30 ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-,



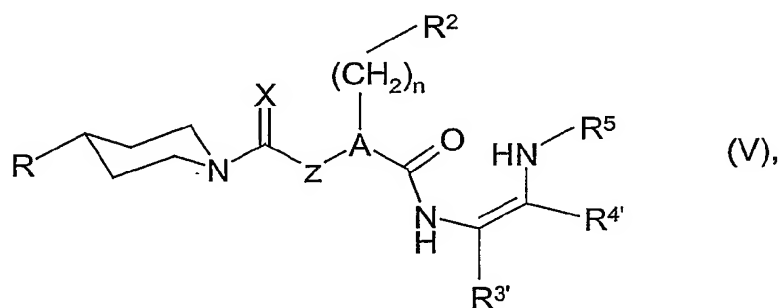
Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-imino-carbonylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann, und

Ringkondensation eines Amids der allgemeinen Formel



in der R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, R<sup>3'</sup> und R<sup>4'</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe bedeuten, in der

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

5 ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-  
10 iminocarbonylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt  
15 sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- Gruppe  
20 ersetzt sein kann,

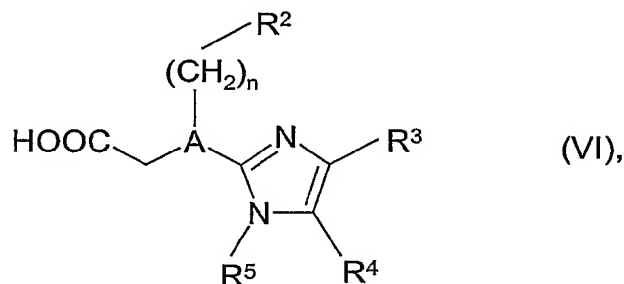
und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein  
25 kann, und

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dichlormethan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder  
30 Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer wasserfreien Säure wie Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisen-

säureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphor-  
 pentoxid, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid/*N*-Hydroxy-  
 succinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, *N,N'*-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphos-  
 5 phin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugs-  
 weise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das  
 Sauerstoffatom und Z die -CH<sub>2</sub>-Gruppe darstellt:

10 Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup>, A und n wie eingangs erwähnt definiert sind,

15

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

20 R wie eingangs erwähnt definiert ist.

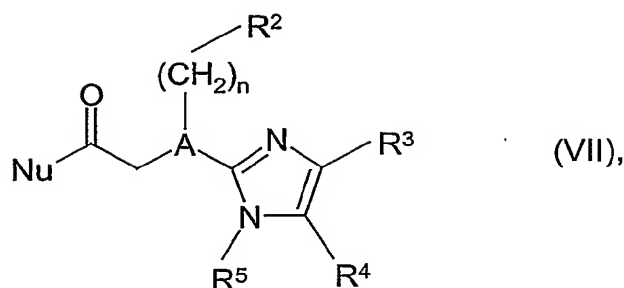
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekann-  
 ten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd.  
 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbo-  
 25 diimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-

carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluor-  
phosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-  
(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch  
Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-  
5 1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann eine eventuelle Konfigurationsänderung gewünsch-  
tenfalls zusätzlich unterdrückt bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden.  
Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskom-  
ponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahy-  
drofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methyl-  
10 pyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30  
und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als  
zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünigsbase) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen  
15 Formel I wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky,  
"Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of  
Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das  
"gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J.  
Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlen-  
20 säureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethyl-  
morpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allge-  
meinen Formel II und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Her-  
stellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Ein-  
topfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei  
25 Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0 und +25°C.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das  
Sauerstoffatom und Z die -CH<sub>2</sub>-Gruppe darstellt:

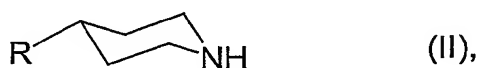
30 Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, n, und  $R^2$  bis  $R^5$  wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor- oder Bromatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl- oder 1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-ylgruppe, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran- oder Pyridinyl-, Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yloxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1H-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

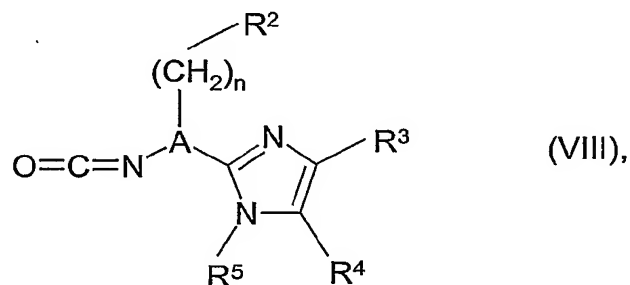
R wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen  $-50^{\circ}\text{C}$  und  $+120^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $+30^{\circ}\text{C}$ , und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion

gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Tri-  
 5 methylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methyl-pyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat oder  
 10 -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das Sauerstoffatom und Z die Gruppe –NH– darstellt:

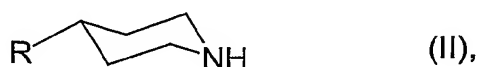
Umsetzung von Isocyanaten der allgemeinen Formel VIII,



in der

$R^2$  bis  $R^5$ , A und n wie eingangs definiert sind

mit Aminen der allgemeinen Formel II,



in der

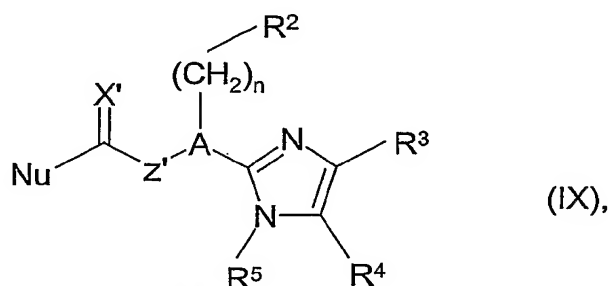
R wie eingangs erwähnt definiert ist, und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Behandlung von Precursor-Funktionen nach den oben beschriebenen Verfahren.

- 5 Die Umsetzung wird bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C, bevorzugt zwischen 20°C und 100°C, und gegebenenfalls in Gegenwart wasserfreier Lösemittel, z.B. von Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methyl-2-pyrrolidon oder 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Gemischen davon, durchgeführt.

10

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine der Gruppen =N-CN oder =N-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> und Z die Gruppe -NR<sup>1</sup>- bedeutet, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>6</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind:

- 15 Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel

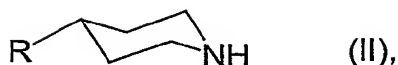


in der A, n und R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> wie eingangs definiert sind, X' eine der Gruppen =N-CN oder =N-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, Z' die Gruppe -NR<sup>1</sup>-, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>6</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, bedeutet und Nu eine Austrittsgruppe ist, beispielsweise eine Alkoxy-, Aryloxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z. B. die Methoxy-, Ethoxy-, Phenyloxy-, Methylthio-, Ethylthio-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Isopropylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe, das Chlor- oder Bromatom, die SO<sub>2</sub>H-, SO<sub>3</sub>H- oder OPOCl<sub>2</sub>-Gruppe, vorzugsweise jedoch die Phenoxygruppe,

25

mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel

- 42 -



in der R wie eingangs definiert ist.

- Die Umsetzungen werden in Analogie zu literaturbekannten Verfahren (siehe G. B. L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 51, 476 [1929]; B. Rathke, Chem. Ber. 17, 297 [1884]; R. Phillips und H. T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1755 [1923]; S. J. Angyal und W. K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2492 [1951]; H. Lecher und F. Graf, Chem. Ber. 56, 1326 [1923]; J. Wityak, S. J. Gould, S. J. Hein und D. A. Keszler, J. Org. Chem. 52, 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G. J. Durant, WO-A-81/00109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981]; C. A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin und J. E. Mills, J. Org. Chem. 51, 1882 - 1884 [1986]; A. E. Miller und J. J. Bischoff, Synthesis 1986, 777; R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, W. F. Cockburn und G. M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Kopenhagen, DE2826452-C2; K. Kim, Y. T. Lin und H. S. Mosher, Tetrah. Letters 29, 3183-3186 [1988]; H. B. Arzeno et al., Synth. Commun. 20, 3433-3437 [1990]; H. Brederbeck und K. Brederbeck, Chem. Ber. 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder und H. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 [1964]; P. Pruszyński, Can. J. Chem. 65, 626 [1987]; D. F. Gavin, W. J. Schnabel, E. Kober und M. A. Robinson, J. Org. Chem. 32, 2511 [1967]; N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton und R. I. Willing, Aust. J. Chem. 23, 1679 [1970]; CIBA Ltd., Belgisches Patent 655403; Chem. Abstr. 64, 17481 [1966]; J. P. Greenstein, J. Org. Chem. 2, 480 [1937]; F. L. Scott und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4562 [1952]; W. R. Roush und A. E. Walts, J. Amer. Chem. Soc. 106, 721 [1984]; M. S. Bernatowicz, Y. Wu und G. R. Matsueda, J. Org. Chem. 57, 2497-2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura und S. Makisumi, J. Biochem. 94, 123-128 [1983]; R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988]; K. Atwal, F. N. Ferrara und S. Z. Ahmed, Tetrah. Lett. 35, 8085-8088 [1994]; P. J. Garratt, C. J. Hobbs und R. Wrigglesworth, J. Org. Chem. 54, 1062-1069 [1989]; P. J. Garratt und S. N. Thorn, Tetrahedron 49, 6885-6898 [1993]) bei Temperaturen zwischen 0°C und +100°C, bevorzugt +40°C und +80°C, und unter Verwendung inerter Lösemittel, beispielsweise von Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylform-



amid, 2-Pentanol, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemischen davon und in der Regel in Gegenwart von Hilfsbasen, insbesondere von Alkalicarbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder von tertiären Aminen, bevorzugt *N*-Ethyl-diisopropylamin oder Triethylamin, durchgeführt.

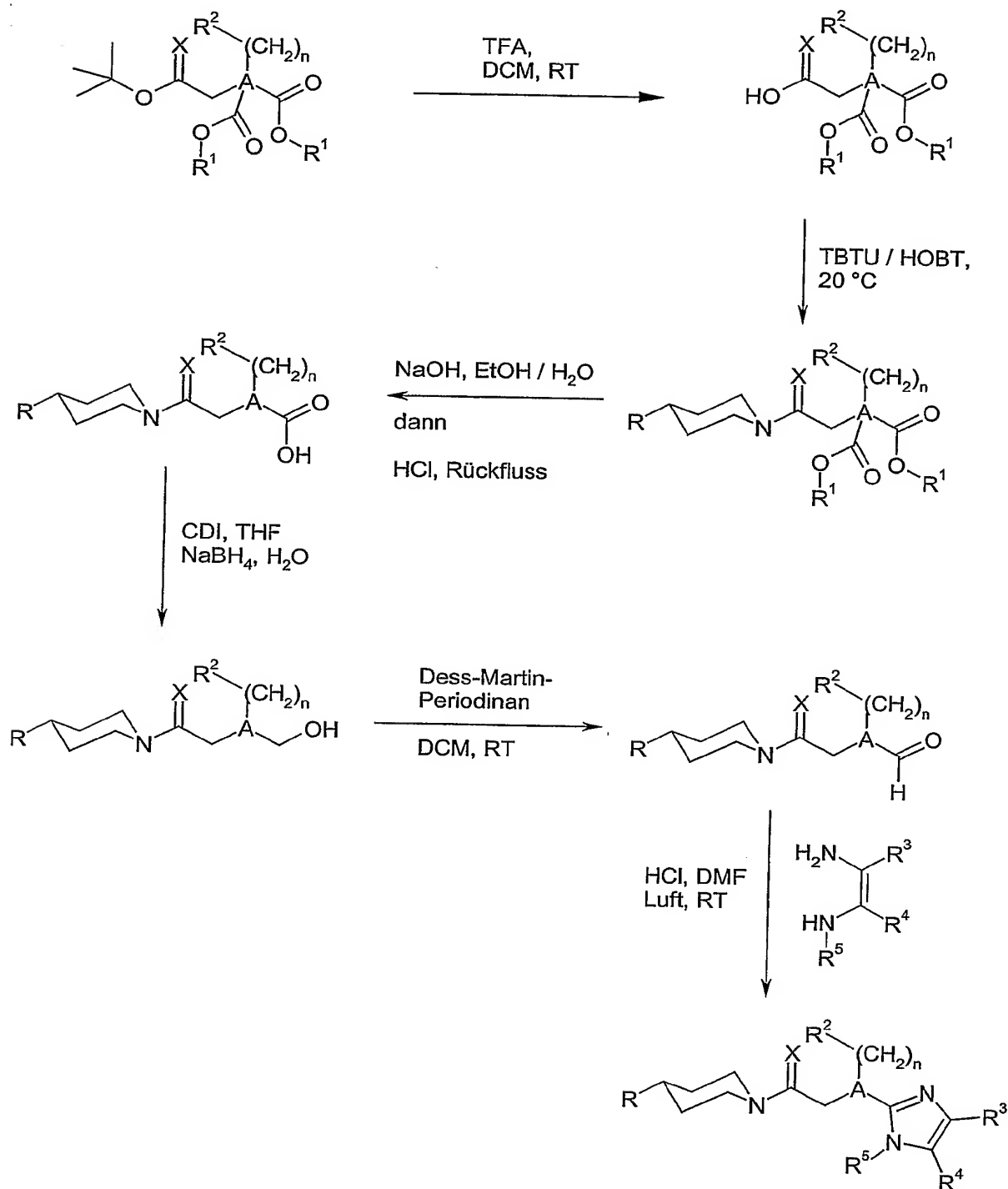
5

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen nach literaturbekannten Methoden während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden, insbesondere können die in der Peptidchemie üblichen Schutzgruppen verwendet werden. Diesbezügliche Angaben finden sich beispielsweise in der WO 98/11128.

10

Alternativ lassen sich Verbindungen vom Typ (I) auch wie folgt herstellen:

- 44 -



5 Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte

Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

- 5 Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure,  
10 (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Campher-sulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

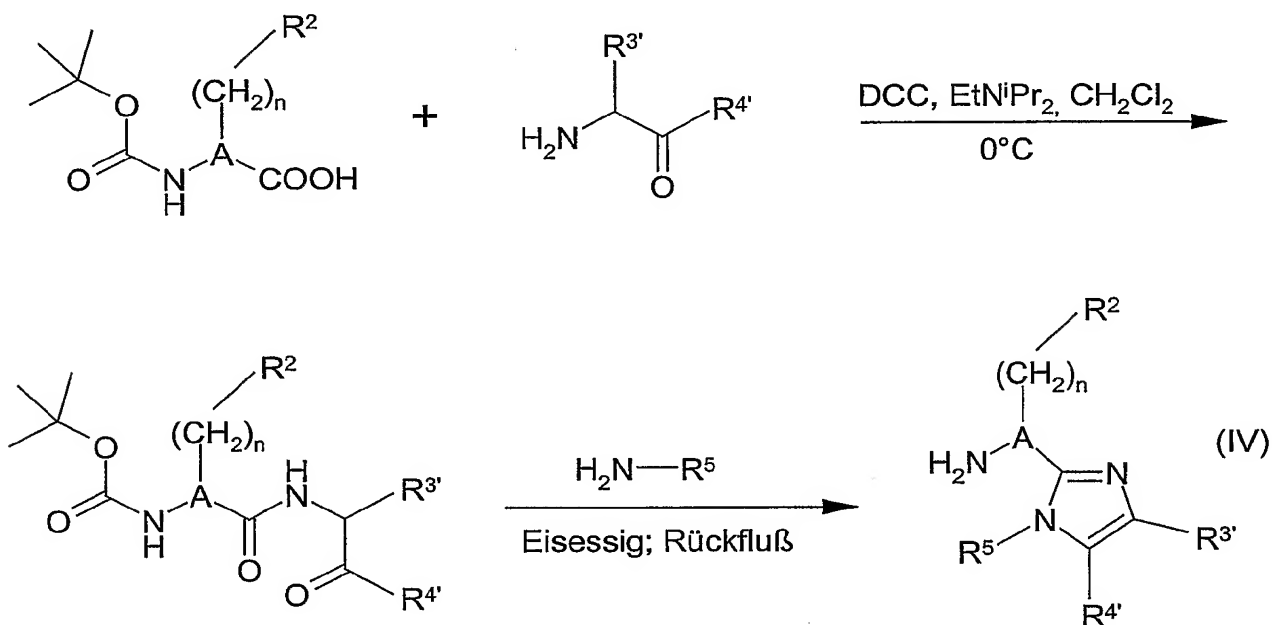
- Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch  
15 aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösungsmittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden MeOH, Ethanol  
20 oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Natronlauge oder Kalilauge neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

- 25 Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, daß man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

- 30 Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind käuflich oder werden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt. Ausgangsverbindungen der

allgemeinen Formel (II) können entsprechend den in der WO 98/11128 , WO 00/55154 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren erhalten werden.

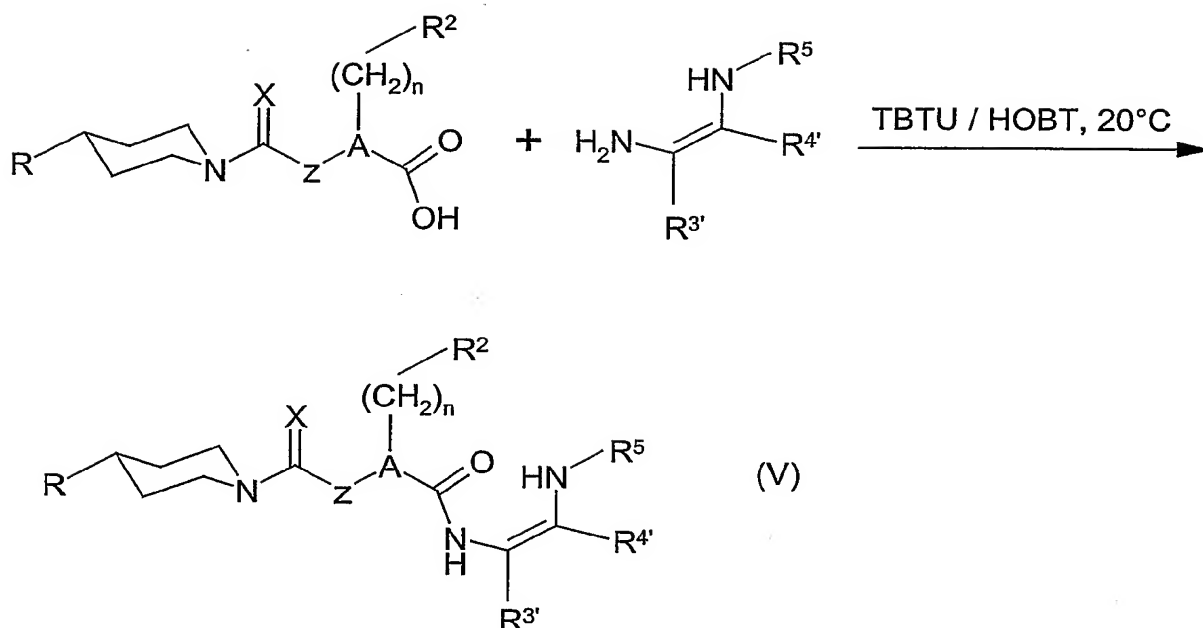
- Isocyanate der allgemeinen Formel VIII lassen sich leicht aus entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäurederivaten bzw. aus deren Hydrochloriden durch Umsetzung mit Phosgen, Diphosgen oder Triphosgen in Gegenwart von Pyridin (siehe auch: J.S. Nowick, N.A. Powell, T.M. Nguyen und G. Noronha, J. Org. Chem. 57, 7364-7366 [1992]) herstellen.
- 10 Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV erhält man beispielsweise nach folgendem Syntheschema, in dem A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom bedeutet:



15

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V erhält man beispielsweise nach folgendem Syntheschema:

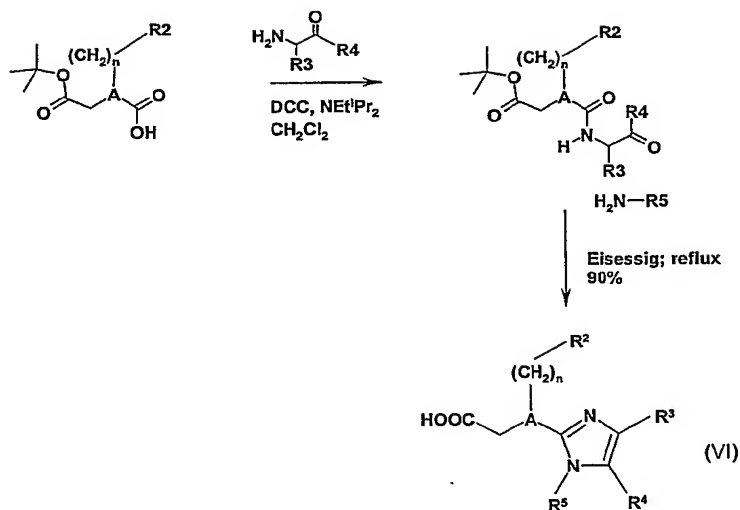
- 47 -



Die benötigten Ausgangsmaterialien sind entweder in WO 98/11128 beschrieben oder werden ausgehend von 1-Fluor-2-nitro-aryl- oder Heteroarylverbindungen durch  
 5 Umsetzung mit entsprechenden Aminen und anschließende Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe, gewonnen.

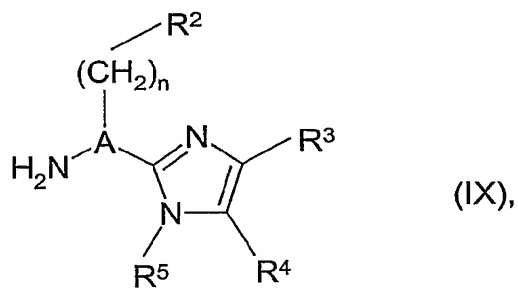
Verbindungen des Typ VI erhält man beispielsweise nach folgendem Syntheschema, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen nicht eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe ausbilden dürfen.  
 10

- 48 -

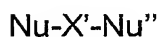


Verbindungen des Typ VII erhält man durch literaturbekannte Umsetzungen ausgehend von den entsprechenden Carbonsäuren (VI).

- 5 Verbindungen des Typ IX erhält man beispielsweise durch Umsetzung der Amine der allgemeinen Formel



- 10 in der A, n, R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> wie eingangs definiert sind mit Iminocarbonaten der allgemeinen Formel



- 15 In der X' eine der oben erwähnten Gruppen =N-CN oder =N-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, Nu eine Austrittsgruppe ist beispielsweise eine Alkoxy-, Aryloxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z.B. die Methoxy-, Ethoxy-, Phenyl-, Methylthio-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, das Chlor- oder

Bromatom, die  $\text{SO}_2\text{H}$ -,  $\text{SO}_3\text{H}$ - oder  $\text{OPOCl}_2$ -Gruppe und Nu", das von Nu verschieden oder auch gleich wie Nu sein kann, die gleichen Bedeutungen wie Nu annehmen kann.

- 5 Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, 10 Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

- Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie eine saure 15 Funktion, beispielsweise eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht. 20

- Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf. 25

- Zum Nachweis der Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden 30 Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

---

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das  
5 Medium konfluenten Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 mL "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH7.40] werden  
10 die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und 10 Minuten lang bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin) rezentrifugiert und resuspendiert (1 mL / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird  
15 bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM  
20 NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden 180 Minuten lang bei RT mit 50 pM <sup>125</sup>I-Iodtyrosyl-Calcitonine-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit  
25 Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.



Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test  $IC_{50}$ -  
5 Werte  $\leq 10000$  nM.

#### B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

---

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250  $\mu$ l Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei  
10 37°C 15 Minuten lang vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10  $\mu$ l) als Agonist in steigenden Konzentrationen ( $10^{-11}$  bis  $10^{-6}$  M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

15 Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20  $\mu$ l 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C, 15 Minuten lang) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham)  
20 bestimmt und die  $pA_2$ -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen in-vitro-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich  
25 zwischen  $10^{-11}$  bis  $10^{-5}$  M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen,  
30 insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:

„Complex regional pain syndrome“, nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxinbedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche  
5 Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine  
10 lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.  
Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser  
15 Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler,  
20 nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine  
25 Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder  
30 gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-

formulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica,  
5 Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika,  $\beta$ -Blocker,  $\alpha$ -Agonisten und  $\alpha$ -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten oder  
10 andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in  
15 übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen  
20 beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Acclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren,  
25 wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Topiramate, Riboflavin, Montelukast,  
30 Lisinopril, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain oder Diltiazem und andere

5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der  
5 üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der  
allgemeinen Formel I als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung  
10 (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch direkte Markierung mit <sup>125</sup>I oder <sup>131</sup>I oder durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische  
Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

15

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

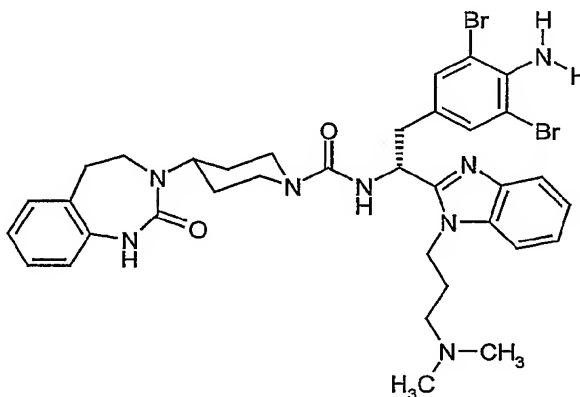
Vorbemerkungen:

20 Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte, IR-, UV-, <sup>1</sup>H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R<sub>F</sub>-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R<sub>F</sub>-Werte wurden unter Verwendung von DC-  
25 Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Zu chromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel der Firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70 my) verwendet. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen,  
30 ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In der Versuchsbeschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

|    |            |  |
|----|------------|--|
|    | abs.       | absolutiert  |
| 5  | Alox       | Aluminiumoxid (neutral oder basisch)   |
|    | Boc        | <i>tert.</i> -Butoxycarbonyl   |
|    | CDI        | <i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol  |
|    | CDT        | <i>N,N'</i> -Carbonylditriazol   |
|    | DMF        | <i>N,N</i> -Dimethylformamid   |
| 10 | Ether      | Diethylether   |
|    | EtOAc      | Essigsäureethylester   |
|    | EtOH       | Ethanol  |
|    | ges.       | gesättigt  |
|    | halbkonz.  | halbkonzentriert   |
| 15 | HCl        | Salzsäure  |
|    | HOAc       | Essigsäure   |
|    | HOBt       | 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat   |
|    | Hünigsbase | <i>N,N</i> -Diisopropyl-ethylamin  |
|    | i. vac.    | in vacuo (im Vakuum)   |
| 20 | KOH        | Kaliumhydroxid   |
|    | konz.      | konzentriert   |
|    | MeOH       | Methanol   |
|    | MTBE       | Methyl- <i>tert.</i> -butylether   |
|    | NaCl       | Natriumchlorid   |
| 25 | NaOH       | Natriumhydroxid  |
|    | org.       | organisch  |
|    | RT         | Raumtemperatur   |
|    | TBTU       | 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat |
|    | TFA        | Trifluoressigsäure   |
| 30 | THF        | Tetrahydrofuran  |

Die Benennung der Verbindungen erfolgt in Anlehnung an die englische Nomenklatur. Beispielsweise ist unter „4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid“ die Verbindung der folgenden Formel zu verstehen:



#### Herstellung von Zwischenverbindungen

##### 10 Zwischenprodukt 1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[2-(3-dimethylamino-propylamino)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

15

Zu der eisgekühlten Suspension aus 1.0 g (1.64 mmol) (R)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure, 0.305 g (1.70 mmol), *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-phenyl-1,2-diamin und 0.9 mL (8.1 mmol) *N*-Methylmorpholin in 50 mL Dichlormethan wurde unter Rühren 4.8 mL Propanphosphonsäurecycloanhydrid gegeben. Die Lösung wurde anschließend 2 Stunden bei 0 °C und 16 Stunden bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde i. vac. entfernt und das entstandene Produkt (1.0 g; Ausbeute: 78% der Theorie) roh weiter umgesetzt.

20

Zwischenprodukt 2

5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[2-(2-dimethylamino-ethylamino)-phenylcarbamoyl]-ethyl)-amid

---

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzol-1,2-diamin erhalten.

10

Zwischenprodukt 3

15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-methylamino-phenylcarbamoyl)-ethyl]-amid

---

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-Methyl-benzol-1,2-diamin erhalten.

20

Zwischenprodukt 4

25 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-amino-phenylcarbamoyl)-ethyl]-amid

---

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und Benzol-1,2-diamin erhalten.

30

Zwischenprodukt 5

4-Amino-3-((*R*)-3-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionylamino)-benzoesäuremethylester

---

5

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 3,4-Diamino-benzoesäure-methylester erhalten.

10 Zwischenprodukt 6

4-Amino-3-((*R*)-3-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionylamino)-benzoesäure-methylester

---

15

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 3,4-Diaminobenzoesäure-methylester erhalten.

20

Zwischenprodukt 7

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-butylamino-phenylcarbamoyl)-ethyl]-amid

---

25

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-Butyl-benzol-1,2-diamin erhalten.

30 Zwischenprodukt 8



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[2-(3-pyrrolidin-1-yl-propylamino)-phenylcarbamoyl]-ethyl)-amid

---

- 5 Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 15) erhalten.

10 Zwischenprodukt 9

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenylcarbamoyl}-ethyl)-amid

---

15

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-Pyridin-3-ylmethyl-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 16) erhalten.

20

Zwischenprodukt 10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-benzylamino-phenylcarbamoyl)-ethyl]-amid

---

25

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-Benzyl-benzol-1,2-diamin erhalten.

30 Zwischenprodukt 11

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{2-[(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-amino]-phenyl-carbamoyl}-ethyl)-amid

---

- 5 Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 1 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 17) erhalten.

10 Zwischenprodukt 12

[(*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-oxo-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert.*-butylester

---

- 15 Zu einer eisgekühlten Mischung aus 1.752 g (4.0 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-*tert.*-butoxycarbonylamino-propionsäure, 0.8 g (4.7 mmol) 2-Amino-1-phenyl-ethanon-hydrochlorid und 50 mL Dichlormethan wurden 0.92 g (4.8 mmol) 1-(3-Dimethylaminpropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid und 0.822 mL (4.8 mmol) Hünigsbase gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Woche bei RT gerührt, mit  
20 ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und wiederholt mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser, ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels erhielt man 2.35 g eines Feststoffes der säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Petrolether / EtOAc gereinigt wurde.  
25 Man erhielt 0.54 g (24% der Theorie) schwach gelbe Kristalle.  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 552 / 554 / 556 (Br<sub>2</sub>)

Zwischenprodukt 13

- 30 {(*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-5-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl]-ethyl}-carbaminsäure-*tert.*-butylester
-

Ein Gemisch von 3.37 g (6.1 mmol) [(*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-oxo-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert.*-butylester (Zwischenprodukt 12), 2.17 g (21.2 mmol) 3-Dimethylamino-1-propylamin und 35 mL Xylol wurde mit 3.5 mL  
5 (61.2 mmol) HOAc versetzt und 50 Minuten am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach nochmaliger Zugabe von 2.17 g (21.2 mmol) 3-Dimethylamino-1-propylamin und 3.5 mL (61.2 mmol) HOAc wurde weitere 50 Minuten am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt und das Reaktionsgemisch mit EtOAc und 30 mL ges. wässriger Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde  
10 abgetrennt, mit ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Petrolether / EtOAc (1/1 v/v) und Dichlormethan / MeOH (9/1 v/v) gereinigt. Man erhielt 0.54 g (14% der Theorie) des gewünschten Produktes.  
15 ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 619/ 621/ 623 (Br<sub>2</sub>)

#### Zwischenprodukt 14

3-((*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionylamino)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propylamino)-benzoesäure-methylester

---

Zu einer Lösung von 800 mg (1.313 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure in 70 mL DMF wurde bei RT 450 mg (1.401 mmol) TBTU und 0.245 mL (1.406 mmol) Hünigsbase zugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei RT gerührt. 370 mg (1.334 mmol) 3-Amino-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propylamino)-benzoesäure-methylester (Zwischenprodukt 26) wurde zugegeben und das Gemisch 16  
25 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. eingedampft, der Rückstand mit 15% wässriger Kaliumcarbonat-Lösung versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.  
30 Ausbeute: 1.10 g (96% der Theorie)

$R_f = 0.22$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 867/869/871$  ( $Br_2$ )

5 Zwischenprodukte 15

N-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,2-diamin

---

10 Zu einer Lösung von 3.700 g (28.857 mmol) 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamin und 4.000 g (28.941 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL DMF wurde 1-Fluor-2-nitro-benzol zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über basisches Alox filtriert und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den  
15 nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt (7.080 g, quantitative Ausbeute).

Zu einer Suspension von 0.700 g Pd/C (10%) in 50 mL THF wurde das Rohprodukte zugegeben und das Gemisch bei 50 °C und 3 bar  $H_2$ -Druck 1.5 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt und unter Argon bei -20 °C gelagert.

20 Ausbeute: 6.08 g (99% der Theorie)

$R_f = 0.68$  (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 4 / 1 v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 250$

Zwischenprodukt 16

25

N-Pyridin-3-ylmethyl-benzol-1,2-diamin

---

Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 15 ausgehend von C-Pyridin-3-yl-methylamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten. Die Hydrierung wurde mit Raney-  
30 Nickel bei 50 °C und 3 bar  $H_2$ -Druck in 4 Stunden durchgeführt.

Ausbeute: 71% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 200$

Zwischenprodukt 17

5 N-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-benzol-1,2-diamin

---

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 15 ausgehend von C-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten.

Ausbeute: 86% der Theorie

10  $R_f = 0.09$  (Alox, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 220$

Zwischenprodukt 18

15

N-(4-Dimethylamino-butyl)-benzol-1,2-diamin

---

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 15 ausgehend von N-(4-Dimethylamino-butyl)-benzol-1,2-diamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten.

20 Ausbeute: 97% der Theorie

$R_f = 0.09$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 208$

25 Zwischenprodukt 19

N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzol-1,2-diamin

---

30 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 15 ausgehend von 1-Methyl-piperidin-4-ylamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten.

Ausbeute: 96% der Theorie

$R_f = 0.08$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 206$

5 Zwischenprodukt 20

*N*-(5-Dimethylamino-pentyl)-benzol-1,2-diamin

---

10 Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 15 ausgehend von *N*-(4-Dimethylamino-pentyl)-benzol-1,2-diamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten.

Ausbeute: 97% der Theorie

$R_f = 0.05$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 222$

15

Zwischenprodukt 21

4-(2-Amino-phenylamino)-buttersäure-methylester

---

20 Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 15 ausgehend von 4-Aminobuttersäure-methylester-hydrochlorid und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten.

Ausbeute: 80% der Theorie

$R_f = 0.74$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

25 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 209$

Zwischenprodukt 22

4-Chlor-*N*<sup>2</sup>-(3-dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin

---

30

Zu einer Lösung von 3.500 mL (27.814 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimethyl-propan-1,3-diamin und 4.000 g (28.941 mmol) Kaliumcarbonat in 40 mL DMF wurde 4.800g (27.343 mmol) 2,5-Difluor-1-nitro-benzol zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über basisches Alox filtriert und i. vac. eingengt. Der

5 Rückstand wurde in EtOAc gelöst, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt (6.900 g, 98% der Theorie).

Zu einer Suspension von 0.700 g Raney-Nickel in 50 mL THF wurde das

10 Rohprodukte zugegeben und das Gemisch bei 50 °C und 50 psi H<sub>2</sub>-Druck 2 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt und unter Argon bei -20 °C gelagert.

Ausbeute: quantitativ

*R*<sub>f</sub> = 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1

15 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 228/230 (CI)

#### Zwischenprodukt 23

20 *N*<sup>2</sup>-(3-Dimethylamino-propyl)-4-fluor-benzol-1,2-diamin

---

Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimethyl-propan-1,3-diamin und 2,4-Difluor-1-nitro-benzol erhalten.

Ausbeute: 81% der Theorie

25 *R*<sub>f</sub> = 0.13 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 212 (CI)

#### Zwischenprodukt 24

30

*N*<sup>1</sup>-(3-Dimethylamino-propyl)-4-fluor-benzol-1,2-diamin

---

Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimethylpropan-1,3-diamin und 2,5-Difluor-1-nitro-benzol erhalten.

Ausbeute: 97% der Theorie

5  $R_f = 0.13$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 212$

#### Zwischenprodukt 25

10

4,5-Dichlor-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin

---

Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimethylpropan-1,3-diamin und 4,5-Dichlor-2-fluor-phenylamin erhalten.

15 Ausbeute: quantitativ

$R_f = 0.21$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 262/264/266$  ( $Cl_2$ )

#### Zwischenprodukt 26

20

3-Amino-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propylamino)-benzoesäure-methylester

---

Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamin und 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure-methylester erhalten.

25

Ausbeute: 79% der Theorie

$R_f = 0.21$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 278$

30



Zwischenprodukt 273-Chlor-*N*<sup>2</sup>-(3-dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin

---

- 5 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimethylpropan-1,3-diamin und 1-Chlor-2-fluor-3-nitro-benzol erhalten.  
Ausbeute: 98% der Theorie  
 $R_f = 0.29$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)
- 10 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 228/230$  (Cl)

Zwischenprodukt 28*N*-(3-Imidazol-1-yl-propyl)-benzol-1,2-diamin-trihydrochlorid

---

- 15 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von 3-Imidazol-1-yl-propylamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten und nach Zugabe von 20 mL 5 M HCl in Isopropanol als Trihydrochlorid-Salz isoliert.  
Ausbeute: 98% der Theorie
- 20 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 217$

Zwischenprodukt 294-(3-Dimethylamino-propyl)-*N*<sup>1</sup>-ethyl-benzol-1,2-diamin

---

- 25 Zu einer Lösung von 2.500 g (9.912 mmol) 3-(4-Acetylamino-3-nitro-phenyl)-propionsäure und 3.400 g (10.589 mmol) TBTU in 50 mL THF wurde 4.40 mL (25.007 mmol) Hünigsbase zugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei RT gerührt. 1.000 g (12.263 mmol) Dimethylamin-hydrochlorid wurde zugegeben und das Gemisch
- 30 weitere 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand mit 15% wässriger Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und mit

Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 3 v/v/v) gereinigt (2.600 g, 94% der Theorie).

- 5 Das Zwischenprodukt wurde in 50 mL THF gelöst, 10.00 mL (78.821 mmol) Trichlorsilan bei RT zugetropft und die Suspension 30 Minuten gerührt. 1.400 g (61.009 mmol) Lithiumborhydrid wurde portionenweise zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. 10 mL halbkonz. HCl in 40 mL Wasser wurde langsam zugetropft und das Gemisch erneut 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde 16 Stunden stehen lassen, mit EtOAc versetzt und stark gerührt. Die org. Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit konz. wässrigem Ammoniak basisch gestellt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, 10 Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 3 v/v/v) gereinigt. Ausbeute: 0.350 g (16% der Theorie)

$R_f = 0.49$  (Kieselgel, Dichlormethan / Cyclohexan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 1 v/v/v/v)

EI-MS:  $M^+ = 221$

20

#### Zwischenprodukt 30

#### 4-(2-Amino-phenylamino)-butan-1-ol

---

- 25 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von 4-Amino-butanol und 1-Fluoro-2-nitro-benzol erhalten und nach Zugabe von 20 mL 5 M HCl in Isopropanol als Dihydrochlorid-Salz isoliert.

Ausbeute: 73% der Theorie

$R_f = 0.49$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 50 / 1 v/v)

- 30 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 211$

Zwischenprodukt 31N-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethyl)-benzol-1,2-diamin

---

- 5 Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von C-(1-Methyl-piperidin-3-yl)-methylamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten und nach Zugabe von 3 mL 5 M HCl in Isopropanol als Trihydrochlorid-Salz isoliert.  
Ausbeute: 19% der Theorie  
 $R_f = 0.70$  (Alox, Dichlormethan / MeOH 50 / 1 v/v)
- 10 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 220$

Zwischenprodukt 32N-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-benzol-1,2-diamin

---

- 15 Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethylamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten und nach Zugabe von 15 mL 5 M HCl in Isopropanol als Trihydrochlorid-Salz isoliert.  
Ausbeute: 72% der Theorie
- 20 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 235$

Zwischenprodukt 33N-Pyridin-4-ylmethyl-benzol-1,2-diamin

---

- 25 Zu einer Suspension von 7.000 g (50.650 mmol) Kaliumcarbonat in 80 mL DMF wurde bei RT 4.000 g (24.380 mmol) 4-Chlormethyl-pyridin-hydrochlorid und 8.000 g (44.180 mmol) Benzol-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt, 100 mL Wasser zugegeben
- 30 und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels

Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient EtOAc / MeOH 10:0 → 10:1 v/v) gereinigt. Das Produkt wurde durch Lösen in MeOH, Zugabe von 4 mL 5 M HCl in Isopropanol und Trocknen i. vac. als Trihydrochlorid-Salz isoliert.

Ausbeute: 2.320g (31% der Theorie)

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 200$

#### Zwischenprodukt 34

4-[(2-Amino-phenylamino)-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester

---

10

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von 4-Aminomethyl-piperidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten.

Ausbeute: 88% der Theorie

$R_f = 0.51$  (Alox, Petrolether / EtOAc 1 / 1 v/v)

15 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 306$

#### Zwischenprodukt 35

3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxymethyl-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on

---

20

Zu einer Lösung von 3.00 g (5.425 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure (Zwischenprodukt 68) in 100 mL THF wurde 1.054 g (6.500 mmol) CDI zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT gerührt. Diese Lösung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre innerhalb von 5 Minuten zu einer eisgekühlten Lösung von 0.728 g (19.250 mmol) Natriumborhydrid in 50 mL Wasser zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N wässriger HCl auf pH 2 angesäuert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

25

30

Ausbeute: 2.900 g (quantitativ)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 539/541$  (Cl).

#### Zwischenprodukt 36

5

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd

---

10 Zu einer Lösung von 0.539 g (1.000 mmol) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxymethyl-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on (Zwischenprodukt 35) in 10 mL Dichlormethan wurde 0.933 g (2.200 mmol) Dess-Martin-Periodinan zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet

15 und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 50:1 → 25:1 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 0.320 g (60% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 537/539$  (Cl).

#### 20 Zwischenprodukt 37

Dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-benzol-1,2-diamin

---

25 Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von 2,2,N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Tetramethyl-propan-1,3-diamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten und nach Zugabe von 25 mL 5 M HCl in Isopropanol als Trihydrochlorid-Salz isoliert.

Ausbeute: 89% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 222$

#### 30 Zwischenprodukt 38

### 3-(3-Dimethylamino-propoxy)-benzol-1,2-diamin

---

Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von (3-Chlor-propyl)-dimethyl-amin und 2-Amino-3-nitro-phenol erhalten und nach Zugabe von 5 mL 5 M HCl in Isopropanol als Trihydrochlorid-Salz isoliert.

Ausbeute: 74% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 210$

### Zwischenprodukt 39

### N-(3-Diethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin

---

Das Produkte wurde analog zu Zwischenprodukt 22 ausgehend von *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Diethylpropan-1,3-diamin und 1-Fluor-2-nitro-benzol erhalten und nach Zugabe von 28 mL 5 M HCl in Isopropanol als Trihydrochlorid-Salz isoliert.

Ausbeute: 96% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 222$

### Zwischenprodukt 40

### 4-[(3-Amino-pyridin-4-ylamino)-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester

---

Eine Lösung von 643 mg (3.00 mmol) 4-Aminomethyl-piperidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester und 471 mg (3.00 mmol) 4-Methoxy-3-nitro-pyridin in 5 mL MeOH wurde 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 100:0 → 19:1 v/v) gereinigt (Ausbeute: 1.010 g, quantitativ)

Zu einer Suspension von 500 mg Raney-Nickel in 30 mL MeOH wurde das Zwischenprodukt zugegeben und das Gemisch 6 Stunden bei 50 °C und 50 psi H<sub>2</sub>-Druck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und Filtrat i. vac. eingengt. Das

- 73 -

Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox (neutral, Aktivität II-III), Gradient Dichlormethan / MeOH 99:1 → 19:1 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 0.480 g (53% der Theorie)

$R_f = 0.15$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 19 / 1 v/v)

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 307$

#### Zwischenprodukt 41

*N*<sup>3</sup>-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-pyridine-3,4-diamin

---

10

Zu einer Suspension von 0.820 g (5.940 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL DMF wurde 1.300 g (5.940 mmol) 3-Brom-4-nitro-pyridin-1-oxid und 0.980 g (7.430 mmol) 3-Pyrrolidin-1-yl-propylamin zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei 90 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Alox (neutral, Aktivität II-III), Gradient Dichlormethan / MeOH 100:0 → 95:5 v/v) gereinigt (0.950 g, 60% der Theorie).

15

Zu einer Suspension von 300 mg Pd/C in 10 mL EtOH wurde 0.900 g (3.380 mmol) des Zwischenprodukts zugegeben und das Gemisch 4.5 Stunden bei RT und 50 psi H<sub>2</sub>-Druck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Das Produkt liegt im Gemisch mit dem entsprechenden Pyridin-*N*-oxid vor und wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

20

Ausbeute: 35% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 221$

25 Zwischenprodukt 42

*N*<sup>2</sup>-Methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzol-1,2-diamin

---

30

Zu einer Lösung von 0.700 g (3.569 mmol) 3-Methylamino-4-nitro-benzoesäure und 0.58 mL (7.000 mmol) Pyrrolidin in 40 mL THF wurde 1.156 g (3.600 mmol) TBTU zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch

- 74 -

wurde mit EtOAc verdünnt, die org. Phase mit halbges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt (0.700 g, 79% der Theorie).

- 5 Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Suspension von 76 mg (2.000 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 15 mL THF wurde eine Lösung des Zwischenprodukts in 15 mL THF langsam zugetropft und das Gemisch 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden erneut 35 mg Lithiumaluminiumhydrid zugegeben und das Gemisch weitere 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wurde nach der Fieser-Methode mit Wasser und
- 10 wässriger NaOH-Lösung zersetzt und abfiltriert. Das Filtrat wurde mit EtOAc verdünnt, die org. Phase mit ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 100:0:0 → 90:10:1 v/v/v) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 60 mg (21% der Theorie)  
 $R_f = 0.20$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 206$

20 Zwischenprodukt 43

2-Amino-3-(3,4-dibrom-phenyl)-propionsäure-ethylester

---

- 25 Zu einer Suspension von 14.00 g (101.30 mmol) Kaliumcarbonat in 300 mL Acetonitril und 2.7 mL Wasser wurde 10.69 g (40.00 mmol) (Benzhydryliden-amino)-essigsäure-ethylester, 1.87 g (5.80 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 20.00 g (45.12 mmol) 1,2-Dibrom-4-brommethyl-benzol zugegeben und das Gemisch 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde in 120 mL Ether aufgenommen,
- 30 mit halbkonz. wässriger HCl versetzt und das Gemisch 1 Stunden stark gerührt. Die etherische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ether gewaschen. Die Wasserphase wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert



und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 8.27 g (59% der Theorie)

5  $R_f = 0.59$  (Kieselgel, EtOAc)

#### Zwischenprodukt 44

10 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-propionsäure-ethylester

---

15 Zu einer Lösung von 4.20 g (24.31 mmol) CDT in 50 mL DMF wurde bei 0 °C eine Lösung von 8.27 g (23.56 mmol) 2-Amino-3-(3,4-dibrom-phenyl)-propionsäure-ethylester (Zwischenprodukt 43) in 30 mL DMF langsam zugetropft und das Gemisch 30 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei RT gerührt. 5.90 g (24.05 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on wurde zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 250 mL Eiswasser gegossen, 150 mL EtOAc zugegeben und 1 Stunde stark gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und an Luft getrocknet.

20 Ausbeute: 10.20 g (68% der Theorie)

$R_f = 0.45$  (Kieselgel, EtOAc)

#### Zwischenprodukt 45

25 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-propionsäure

---

30 Zu einer Lösung von 11.62 g (18.67 mmol) 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-propionsäure-ethylester (Zwischenprodukt 44) in 100 mL EtOH wurde eine Lösung von 5.00 g (125.00 mmol) Natriumhydroxid in 50 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 1 Stunde unter

- 76 -

Rückfluss erhitzt. Ethanol wurde i. vac. abgedampft und der Rückstand mit 50 mL Wasser verdünnt. 65 mL 2 M wässrige HCl wurde langsam zugetropft, der gebildete Niederschlag abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 11.09 g (quantitative Ausbeute)

5 ESI-MS:  $(M-H)^- = 591/593/595$  ( $Br_2$ )

#### Zwischenprodukt 46

##### 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäurediethylester

---

10

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu 200 mL abs. EtOH portionenweise 8.14 g (354 mmol) Natrium gegeben und bis zum vollständigen Auflösen nachgerührt. Zu dieser Lösung wurden dann 76.9 g (354 mmol) 2-Acetylamino-malonsäurediethylester zugegeben, wobei das gebildete Natriumsalz ausfiel. Nach Zugabe von  
15 150 mL 1,4-Dioxan wurde zu dieser Suspension eine Lösung von 80 g (352 mmol) 4-Brommethyl-1,2-diethyl-benzol in 500 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 Stunden bei 50°C gehalten und anschließend 16 Stunden bei RT nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abdestilliert, der ölige Rückstand mit Wasser versetzt, wobei das Produkt in Form weißer Kristalle anfiel. Diese wurden  
20 abgesaugt, mit Wasser gewaschen und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

$R_f = 0.35$  (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2 / 1 v/v)

#### Zwischenprodukt 47

25 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

---

Das rohe Zwischenprodukt 46 wurde in 250 mL AcOH gelöst und mit 250 mL konz. wässriger HCl und 150 mL Wasser versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, die Lösungsmittel i. vac. eingedampft, der Rückstand in  
30 EtOH aufgenommen, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

Ausbeute: 45 g (57% der Theorie)

$R_f = 0.35$  (Kieselgel, EtOAc / MeOH / AcOH 90 / 10 / 3 v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 222$

5 Zwischenprodukt 48

2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester

---

- 41 g (159 mmol) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure (Zwischenprodukt 47)  
10 wurden mit 300 mL HCl-ges. MeOH versetzt und 16 Stunden bei RT stehen gelassen, wobei das gewünschte Hydrochlorid ausfiel. Man erwärmte auf 50°C, wobei HCl entwich und das Produkt wieder in Lösung ging. Die Lösung i. vac. auf 1/3 des ursprünglichen Volumens eingengt, das ausgefallene Produkt mit Ether verrührt, abgesaugt und zweimal mit Ether nachgewaschen. Das Rohprodukt wurde  
15 ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 42 g (97% der Theorie)

$R_f = 0.7$  (Kieselgel, MeOH)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 236$

20 Zwischenprodukt 49

3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure-methylester

---

- 25 Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 10.5 g (44.6 mmol) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure-methylester (Zwischenprodukt 48) in 250 mL THF wurden 7.4 g (45 mmol) CDT gegeben und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 10.9 g (44.6 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, wobei die Reaktionslösung weitere 20 Minuten  
30 bei dieser Temperatur gehalten wurde, ehe für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in ges.

Natriumbicarbonat-Lösung aufgenommen, erschöpfend mit Ether / EtOAc (1:1) extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

5  $R_f = 0.6$  (Kieselgel, EtOAc / Petrolether 6 / 4 v/v)

#### Zwischenprodukt 50

10 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

---

26 g des rohen Zwischenprodukts 49 wurden in 200 mL EtOH gelöst, mit 2.3 g (55 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 16 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Ether extrahiert, 15 mit 15% wässriger Zitronensäure-Lösung angesäuert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 19 g (75% der Theorie)

20  $R_f = 0.1$  (Kieselgel, EtOAc / Petrolether 6 / 4 v/v)

#### Zwischenprodukt 51

25 2-Amino-3-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-ethylester

---

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 43 ausgehend von (Benzhydryliden-amino)-essigsäure-ethylester und 1-Brommethyl-3,5-bis-trifluormethyl-benzol als Hydrochlorid-Salz erhalten.

Ausbeute: 91% der Theorie

30 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 330$

Zwischenprodukt 52

3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carbonyl]-amino]-propionsäure-ethylester

---

5

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 44 ausgehend von 2-Amino-3-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-ethylester (Zwischenprodukt 51), 1 Äquivalent Hünigsbase und 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 4/ 1 v/v) gereinigt.

10

Ausbeute: 19% der Theorie

$R_f = 0.63$  (Kieselgel, EtOAc)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 601$

15

Zwischenprodukt 53

3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

---

20

Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 45 ausgehend von 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidine-1-carbonyl]-amino]-propionsäure-ethylester (Zwischenprodukt 52) erhalten.

Ausbeute: quantitativ

25

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 573$

Zwischenprodukt 54

(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol

---

30

Zu einer Lösung von 10.0 g (41.7 mmol) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzoesäure (Arzneim. Forsch. 1984, 1612-1624.) in 100 mL THF wurde 7.13 g (44.0 mmol) CDI zugegeben und die Mischung bis zum Ende der Gasentwicklung bei 40 °C gerührt. Unter Kühlung wurde 4.64 g (120 mmol) Natriumborhydrid in 300 mL Wasser zugegeben und die Mischung anschließend 2 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10% wässriger HCl angesäuert, 1 Stunde gerührt, mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 100/0/0 → 87/10/3 v/v/v) ergab das Produkt. Ausbeute: 5.4 g (57% der Theorie)

#### Zwischenprodukt 55

15

#### 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin

---

Zu einer Lösung von 1.00 g (4.43 mmol) (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol (Zwischenprodukt 54) in 50 mL Dichlormethan wurde bei RT 0.94 mL (13.00 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und die wässrige Phase mit Dichlormethan erschöpfen extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit eiskalter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 1.08 g (quantitative Ausbeute)

EI-MS:  $M^+ = 243/245/247$  ( $Cl_2$ )

$R_f = 0.81$  (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2/1 v/v/)

30

#### Zwischenprodukt 56

#### 2-Acetylamino-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-diethylester

---

Zu einer frisch zubereiteten Lösung von 2.55 g (0.11 mol) Natrium in 200 mL abs. EtOH wurde unter Stickstoffatmosphäre 24.11 g (0.11 mol) 2-Acetylamino-malonsäure-diethylester zugegeben und das Gemisch 15 Minuten bei RT gerührt.

- 5 Eine Lösung von 27.00 g (0.11 mol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenyl-amin (Zwischenprodukt 55) in 100 mL 1,4-Dioxan wurde schnell zugetropft und das Gemisch 4 Stunden bei RT gerührt. 500 mL Wasser wurden zugegeben und das Gemisch weitere 16 Stunden gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.
- 10 Ausbeute: 40.0 g (84% der Theorie)  
 $R_f = 0.14$  (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2 / 1 v/v)

#### Zwischenprodukt 57

- 15 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-hydrochlorid

- Zu einer Lösung von 40.0 g (94.16 mmol) 2-Acetylamino-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-diethylester (Zwischenprodukt 56) in 110 mL AcOH und 150 mL Wasser wurde 50 mL konz. wässrige HCl zugegeben und das
- 20 Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden auf 140 °C erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde i. vac. eingeeengt, mit 100 mL EtOH versetzt und 15 Minuten bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit EtOH gewaschen und i. vac. getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.
- 25 Ausbeute: 16 g (53% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M-H)^+ = 281 / 283$  (Cl)

#### Zwischenprodukt 58

- 30 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-ethylester

16 g (50.14 mmol) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-hydrochlorid (Zwischenprodukt 57) wurden in 350 mL HCl (12 M in EtOH) gelöst und 5 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. auf 100 mL eingeeengt und mit 200 mL Ether versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde  
5 abfiltriert, mit Ether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 12.2 g (70% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 311 / 313$  (Cl)

#### Zwischenprodukt 59

10

3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure-ethylester

---

15

Zu einer Suspension von 8.00 g (23.04 mmol) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-ethylester (Zwischenprodukt 58) und 16.0 mL (115.00 mmol) Triethylamin in 100 mL DMF wurde bei 0 °C 4.15 g (23.04 mmol) CDT zugegeben und das Gemisch wurde 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von 5.64 g (23.00 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 200 mL DMF wurde zugegeben und das Gemisch 2 Stunden auf 100 °C erhitzt.  
20 Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 1.5 L Wasser verdünnt und weitere 10 Minuten gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 13.0 g (97% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 582 / 584$  (Cl)

25

#### Zwischenprodukt 60

3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

---

30



Zu einer Lösung von 13.00 g (22.34 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure-ethylester (Zwischenprodukt 59) in 100 mL EtOH wurden 45 mL wässrige NaOH (1 M) zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt.

- 5 EtOH wurde i. vac. abgedampft, 45 mL wässrige HCl (1M) zugegeben und 15 Minuten gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. bei 75 °C getrocknet.

Ausbeute: 10.5 g (85% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 552 / 554$  (Cl)

10

#### Zwischenprodukt 61

4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure-*tert.*-butylester

---

- 15 Zu einer Lösung von 14.70 g (53.59 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-1-*tert.*-butylester-4-ethylester in 100 mL abs. THF wurde unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung portionsweise 2.40 g (55.00 mmol) NaH (55% in Mineralöl) zugegeben und die Mischung 1 Stunde bei RT gerührt. 11.00 g (48.43 mmol) 4-Brommethyl-1,2-diethyl-benzol, gelöst in 50 mL abs. THF, wurde zugetropft und das Gemisch 3  
20 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die org. Phase wurde mit 1 M wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden  
25 Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 20.30 g (quantitative Ausbeute)

ESI-MS:  $(M+Na)^+ = 423$

R<sub>f</sub> = 0.48 (Fließmittel: Petrolether / EtOAc 4 / 1 v/v)

30

#### Zwischenprodukt 62

4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure

---

Zu einer Lösung von 20.30 g (48.27 mmol) 4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure-*tert.*-butylester (Zwischenprodukt 61) in 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter Eiskühlung 40 mL TFA zugegeben und die Mischung 1 Stunde unter  
5 Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 17.10 g (97% der Theorie)

10 ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 363

#### Zwischenprodukt 63

15 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäure-diethylester

---

Zu einer Lösung von 17.00 g (46.65 mmol) 4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure (Zwischenprodukt 62), 12.00 g (48.91 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 16.00 g (49.84 mmol) TBTU und  
20 6.50 g (47.14 mmol) HOBT in 300 mL THF wurde 10.00 mL (56.83 mmol) Hünigsbase zugetropft und die Mischung 5 Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  
25 Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 14.00 g (51% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 592

#### Zwischenprodukt 64

30

Zu einer Lösung von 14.00 g (23.66 mmol) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäure-

diethylester (Zwischenprodukt 63) in 150 mL EtOH wurde 6.30 g (95.62 mmol) KOH, gelöst in 100 mL Wasser, zugegeben und das Gemisch 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, das Reaktionsgemisch mit konz. wässriger HCl auf pH 4 angesäuert und 1 Stunde bei RT. Der gebildete Niederschlag wurde  
5 abfiltriert, mit Wasser und Diisopropylether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 10.90 g (94% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 492$

#### Zwischenprodukt 65

10

4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure-*tert.*-butylester

---

15

Zu einer Lösung von 1.20 g (4.43 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-1-*tert.*-butylester-4-ethylester in 50 mL abs. THF wurde unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung portionsweise 193 mg (4.43 mmol) NaH (55% in Mineralöl) zugegeben und die Mischung 1 Stunde bei RT gerührt. 1.1 g (4.43 mmol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin, gelöst in 10 mL abs. THF, wurde zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser  
20 verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 2.1 g (98% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 482/484$  (Cl)

25

$R_f = 0.48$  (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 4 / 1 v/v)

#### Zwischenprodukt 66

4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure

---

30

Zu einer Lösung von 30.0 g (62.25 mmol) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure-*tert.*-butylester (Zwischenprodukt 65) in 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter Eiskühlung 20 mL TFA zugegeben und die Mischung 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 23.6 g (89% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 424/426 (Cl)

10 Zwischenprodukt 67

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäure-diethylester

---

15 Zu einer Lösung von 13.00 g (30.53 mmol) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure (Zwischenprodukt 66) und 9.7 mL (70.00 mmol) Triethylamin in 70 mL DMF wurde bei 0 °C 10.60 g (33.00 mmol) TBTU zugegeben und das Gemisch 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Eine Lösung 7.482 g (30.50 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 50 mL DMF wurde zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und Rückstand mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und EtOAc versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, in Aceton suspendiert, erneut abfiltriert, mit Aceton gewaschen und i. vac. getrocknet.

25 Ausbeute: 17.90 g (90% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 653/655 (Cl)

Zwischenprodukt 68

30 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure

---

- 87 -

Zu einer Lösung von 17.90 g (27.41 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylbenzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäure-diethylester (Zwischenprodukt 67) in 1200 mL EtOH wurden

5 5.48 g (137.00 mmol) NaOH in 500 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. abgedampft und die wässrige Phase mit konz. wässriger HCl auf pH 2 angesäuert. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 14.80 g (98% der Theorie)

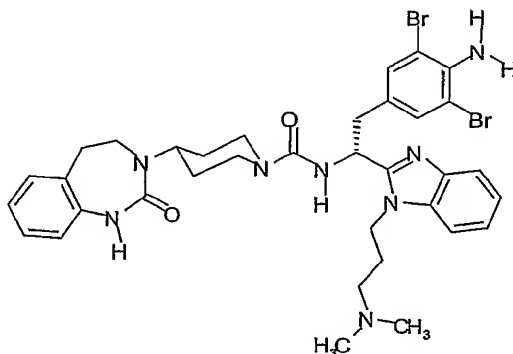
10 ESI-MS:  $(M-H)^- = 551/553$  (Cl)

Herstellung von Endverbindungen:

#### 15 Beispiel 1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

20



Die Lösung von 1.0 g (1.30 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[2-(3-dimethylamino-propylamino)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid (Zwischenprodukt 1) in 60 mL

25 1,4-Dioxan wurde mit 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 15 Minuten unter

Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wurde i. vac. entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch Zugabe von wässriger Natriumbicarbonat Lösung alkalisch gestellt. Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Aceton verrieben und getrocknet. Man erhielt 0.35 g (36% der Theorie) an farblosen

- 5 Kristallen vom  $R_f = 0.55$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v).

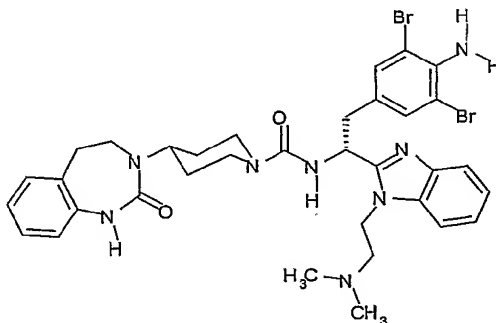
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 751/753/755$  ( $Br_2$ ).

### Beispiel 2

10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)$ -2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl]-amid

---



15

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)$ -2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[2-(2-dimethylamino-ethylamino)-phenylcarbonyl]-ethyl]-amid (Zwischenprodukt 2) erhalten.

20

Ausbeute: 36% der Theorie

$R_f = 0.55$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

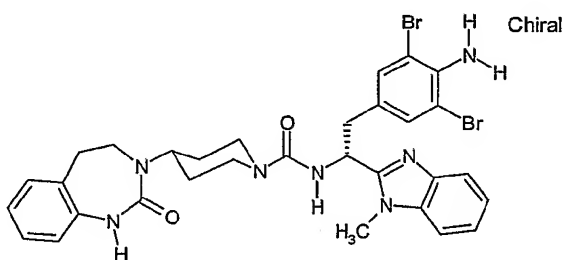
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 751/753/755$  ( $Br_2$ )

25

### Beispiel 3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid

---



- 5 Das Produkte wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-methylamino-phenylcarbamoyl)-ethyl]-amid (Zwischenprodukt 3) erhalten.

Ausbeute: 46% der Theorie

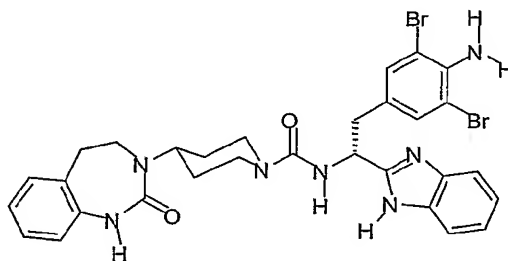
$R_f = 0.64$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger

- 10 Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 694/696/698$  ( $Br_2$ )

#### Beispiel 4

- 15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid
- 



- 90 -

Das Produkte wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-amino-phenylcarbamoyl)-ethyl]-amid (Zwischenprodukt 4) erhalten.

Ausbeute: 27% der Theorie

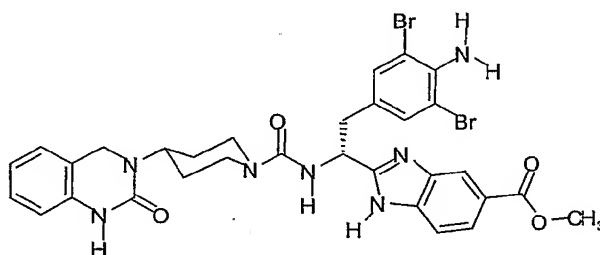
5  $R_f = 0.69$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 680/682/684$  ( $Br_2$ )

#### Beispiel 5

10

2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



15 Das Produkte wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-Amino-3-((*R*)-3-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionylamino)-benzoesäuremethylester (Zwischenprodukt 5) erhalten.

Ausbeute: 95% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 724/726/728$  ( $Br_2$ )

20

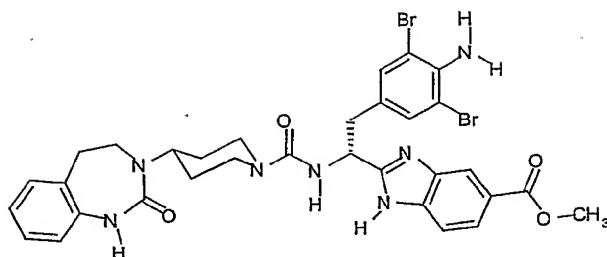
#### Beispiel 6

2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

25



- 91 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-Amino-3-((*R*)-3-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionylamino)-benzoesäuremethylester (Zwischenprodukt 6)

5 erhalten.

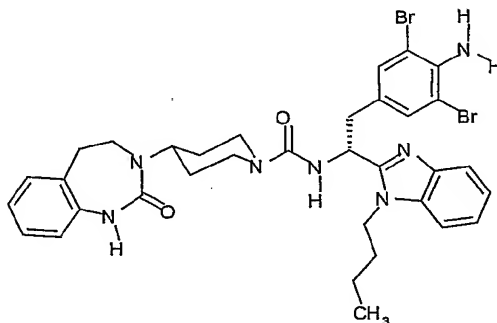
Ausbeute: 85% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 738/740/742$  ( $Br_2$ )

#### Beispiel 7

10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-butyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid



15 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-butylamino-phenylcarbonyl)-ethyl]-amid (Zwischenprodukt 7) erhalten.

Ausbeute: 20% der Theorie

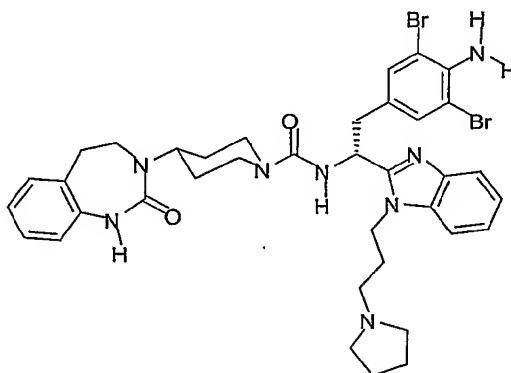
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 736/738/740$  ( $Br_2$ )

20

Beispiel 8

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[2-(3-pyrrolidin-1-yl-propylamino)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid (Zwischenprodukt 8) erhalten.

Ausbeute: 9% der Theorie

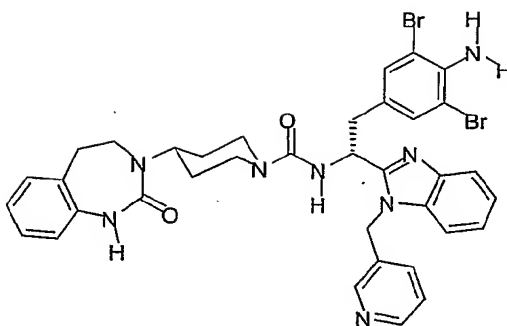
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 791/793/795$  ( $Br_2$ )

15 Beispiel 9

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid

---

- 93 -



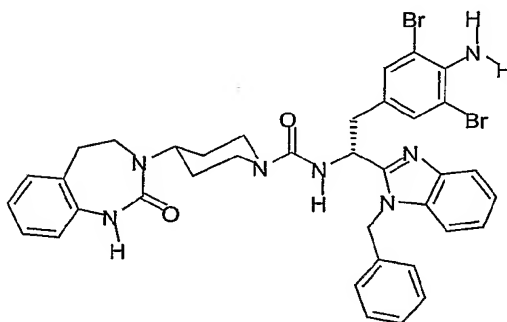
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenylcarbamoyl}-ethyl)-amid (Zwischenprodukt 9) erhalten.

Ausbeute: 31% der Theorie

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 771/773/775 (Br<sub>2</sub>)

#### Beispiel 10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid



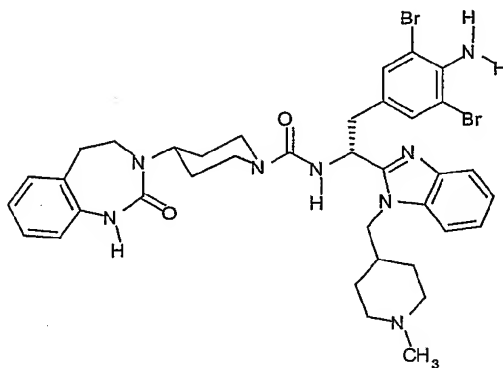
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(2-benzylamino-phenylcarbamoyl)-ethyl]-amid (Zwischenprodukt 10) erhalten.

Ausbeute: 47% der Theorie

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 770/772/774 (Br<sub>2</sub>)

Beispiel 11

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid



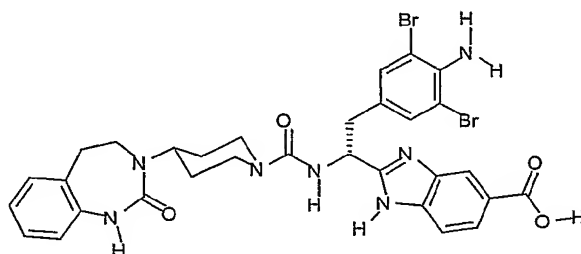
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1 aus 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{2-[(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-amino]-phenylcarbamoyl}-ethyl)-amid (Zwischenprodukt 11) erhalten.

Ausbeute: 25% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 791/793/795$  ( $Br_2$ )

15 Beispiel 12

2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure

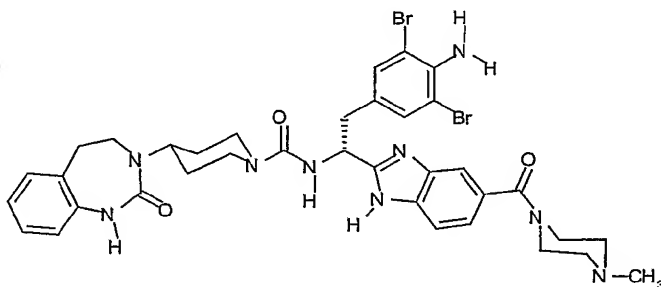


Zu einer Lösung von 1.5 g (2.03 mmol) 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester in 100 mL MeOH wurde eine Lösung von 0.4 g Lithiumhydroxid in 50 mL Wasser zugegeben und 2 Tage bei RT gerührt.

- 5 Das organische Lösemittel wurde i. vac. entfernt und der wässrige Rückstand dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die Wasserphase wurde anschließend durch Zugabe von 25 mL einer 1 N Salzsäure sauer gestellt und das ausgefallene Produkt abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 1.1 g (75% der Theorie) an farblosen Kristallen vom  $R_f = 0.22$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v).
- 10 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 724/726/728$  ( $Br_2$ ).

### Beispiel 13

- 15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[6-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid



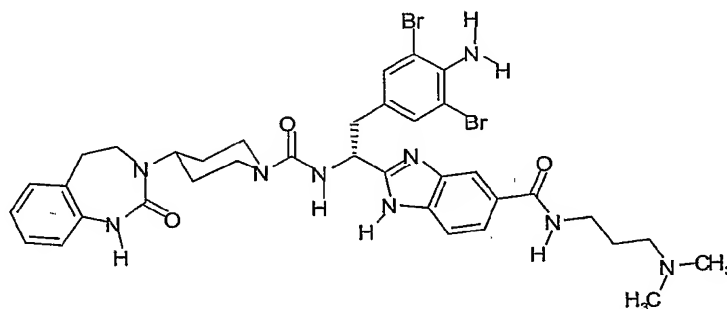
- 20 Zu einer Lösung von 0.20 g (0.276 mmol) 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure in 50 mL THF wurde 0.10 g (0.311 mmol) TBTU, 0.042 g (0.305 mmol) HOBt und 0.2 mL Hünigsbase zugegeben und diese Mischung 20 Minuten bei RT gerührt. Zu dieser Mischung wurde 34  $\mu$ L (0.30 mmol)
- 25 1-Methylpiperazin zugegeben und die Mischung 2 Tage bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde i. vac. entfernt, der Rückstand mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die verei-

nigten Dichlormethan-Extrakte wurde mit wässriger Kaliumhydrogensulfatlösung versetzt und der entstehende Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 0.12 g (54% der Theorie) an farblosem Feststoff vom  $R_f = 0.40$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v).

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 806/808/810$  ( $Br_2$ )

#### Beispiel 14

10 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid



15 Zu einem Gemisch von 0.30 g (0.414 mmol) 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carbonsäure in 50 mL THF wurde 0.16 g (0.498 mmol) TBTU, 0.065 g (0.47 mmol) HOBt und 0.2 mL Hünigsbase zugegeben und diese Mischung 30 Minuten bei RT gerührt. Der nicht gelöste Anteil dieser Mischung wurde durch Zugabe von DMF in Lösung gebracht, tropfte dann 55  $\mu$ L (0.433 mmol) 3-Dimethylamino-1-propylamin zu und rührte 16 Stunden. Das Lösemittel wurde i. vac. entfernt, der Rückstand in ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung aufgenommen und erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von

25 Dichlormethan / MeOH gereinigt. Man erhielt 0.11 g (33% der Theorie) farblose

- 97 -

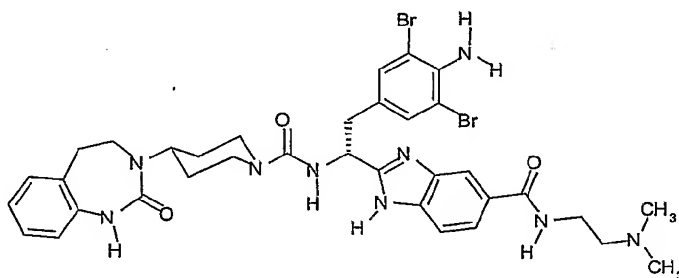
Kristalle vom  $R_f = 0.22$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v).

ESI-MS: (M-H) = 806/808/810 ( $\text{Br}_2$ ).

## 5 Beispiel 15

2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid

10



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 14 ausgehend von 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carbonsäure und *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimethyl-ethan-1,2-diamin hergestellt.

15

Ausbeute: 24% der Theorie

$R_f = 0.36$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

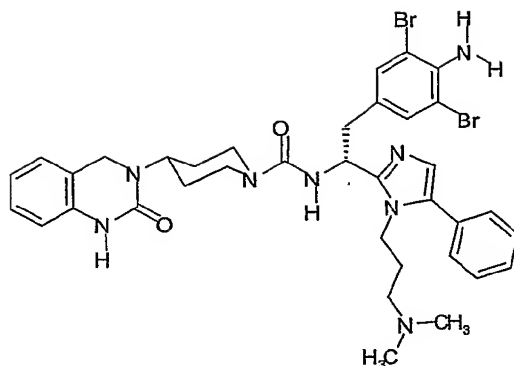
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 794/796/798 ( $\text{Br}_2$ )

20

## Beispiel 16

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-5-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl]-ethyl)-amid

25



Eine Mischung aus 0.185 g (0.30 mmol) {(R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-  
 dimethylamino-propyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl}-carbaminsäure-*tert.*-butyl-  
 ester (Zwischenprodukt 13), 0.065 g (0.60 mmol) Anisol und 3 mL Dichlormethan  
 5 wurde mit 0.58 mL (7.45 mmol) TFA versetzt und 2.5 Stunden bei RT gerührt. Die  
 Lösemittel wurden i. vac. entfernt, das entstandene, rohe 4-[(R)-2-Amino-2-[1-(3-  
 dimethylamino-propyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-ethyl]-2,6-dibrom-phenylamin in 5  
 mL THF aufgenommen und unter Rühren und Eisbadkühlung 0.153 mL (0.89 mmol)  
 Hünigsbase und 0.054 g (0.328 mmol) CDT zugegeben. Die Mischung wurde 30  
 10 Minuten unter Eiskühlung und 30 Minuten bei RT gerührt, mit 0.69 g (0.30 mmol) 3-  
 Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-on, 15 mL THF und 2 mL DMF versetzt  
 und 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac.  
 eingeeengt, der Rückstand in EtOAc gelöst, wiederholt mit Wasser und ges.  
 wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach  
 15 Entfernen des Lösemittels verblieb ein öliger Rückstand der säulenchromato-  
 graphisch an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan / MeOH / konz.  
 wässriger Ammoniak 90 / 9 / 1 gereinigt wurde. Man erhielt 0.03 g (13% der  
 Theorie) des gewünschten Produktes.

ESI-MS: (M-H) = 777/779/781 (Br<sub>2</sub>).

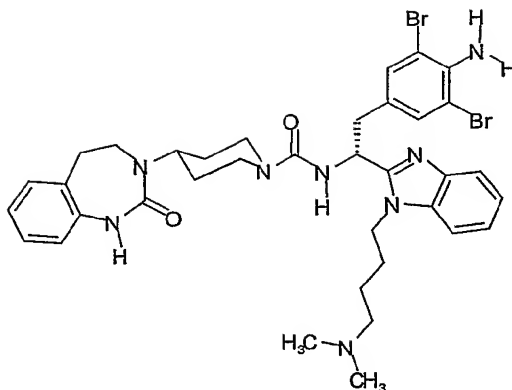
20

#### Beispiel 17

25

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-2-(4-  
 amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl]-  
 amid





Zu einer Lösung von 200 mg (0.609 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure in 10 mL DMF/THF (2:1 v/v) wurde bei RT 116 mg (0.361 mmol) TBTU und 65  $\mu$ L (0.369 mmol) Hünigsbase zugegeben und das Gemisch 20 Minuten gerührt. 75 mg (0.362 mmol) *N*-(4-Dimethylamino-butyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 18) wurde zugegeben und 16 Stunden bei RT gerührt. Das Gemisch wurde über basisches Alox filtriert, mit 10 mL DMF nachgewaschen und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde in 20 mL Dioxan gelöst, mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 15% wässriger Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5  $\mu$ m, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90  $\rightarrow$  90 / 10 v/v) gereinigt und anschließend lyophilisiert.

Ausbeute: 10 mg (4% der Theorie)

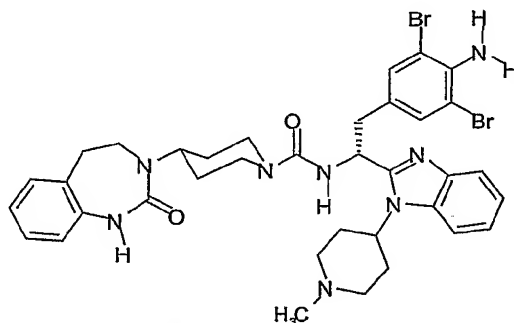
$R_f$  = 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 779/781/783$  ( $Br_2$ )

Beispiel 18

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl]-amid

---



5

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 19) erhalten.

10 Ausbeute: 9% der Theorie

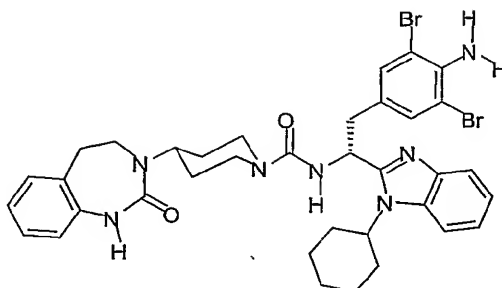
$R_f$  = 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 777/779/781$  ( $Br_2$ )

#### 15 Beispiel 19

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-cyclohexyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid

---



- 101 -

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure *N*-Cyclohexyl-benzol-1,2-diamin erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

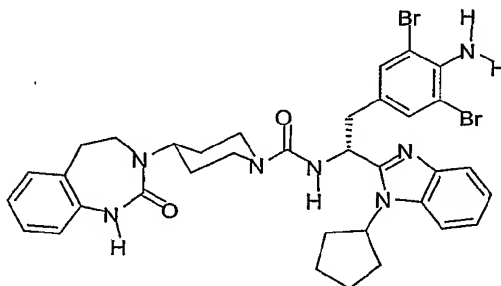
Ausbeute: 21% der Theorie

$R_f = 0.81$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 762/764/766$  ( $Br_2$ )

#### Beispiel 20

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-cyclopentyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-Cyclopentyl-benzol-1,2-diamin erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

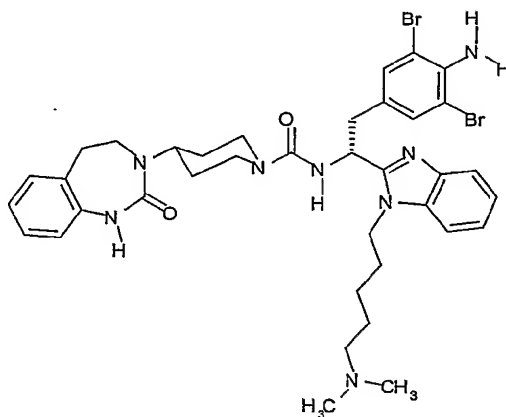
Ausbeute: 31% der Theorie

$R_f = 0.78$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 748/750/752$  ( $Br_2$ )

### Beispiel 21

- 5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(5-dimethylamino-pentyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid
- 



- 10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und *N*-(5-Dimethylamino-pentyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 20) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1
- 15 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 67% der Theorie

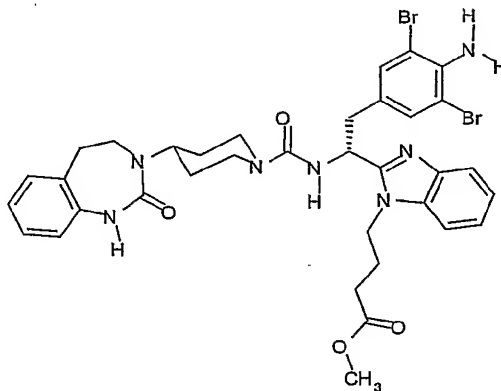
$R_f = 0.55$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 793/795/797$  ( $Br_2$ )

20

### Beispiel 22

4-[2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-benzimidazol-1-yl]-buttersäure-methylester



5

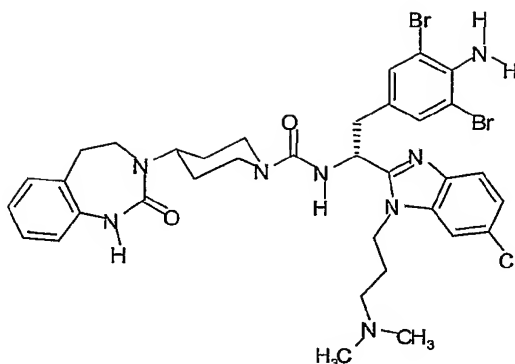
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 4-(2-Aminophenylamino)-buttersäure-methylester (Zwischenprodukt 21) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 55% der Theorie  
 $R_f = 0.80$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)  
 15 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 780/782/784$  ( $Br_2$ )

### Beispiel 23

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[6-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

- 104 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 4-Chlor-*N*<sup>2</sup>-(3-dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 22) erhalten. Das Rohprodukt wurde nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) und Verreiben mit Diisopropylether als *p*-Toluolsulfonsäure-Salz isoliert.

Ausbeute: 27% der Theorie

10  $R_f = 0.61$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 799/781/783/785$  ( $Br_2Cl$ )

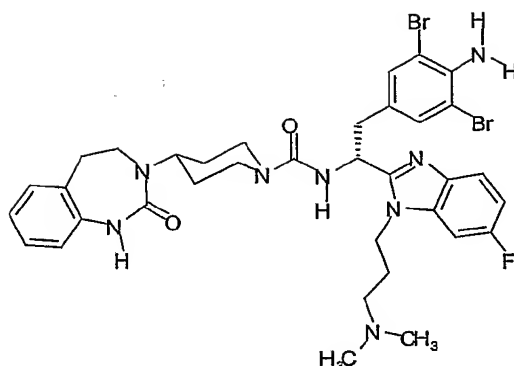
#### Beispiel 24

15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-fluor-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl]-amid

---

- 105 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*<sup>2</sup>-(3-Dimethylamino-propyl)-4-fluor-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 23) erhalten. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) und Verreiben mit Diisopropylether als *p*-Toluolsulfonsäure-Salz isoliert.

Ausbeute: 13% der Theorie

10  $R_f = 0.18$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

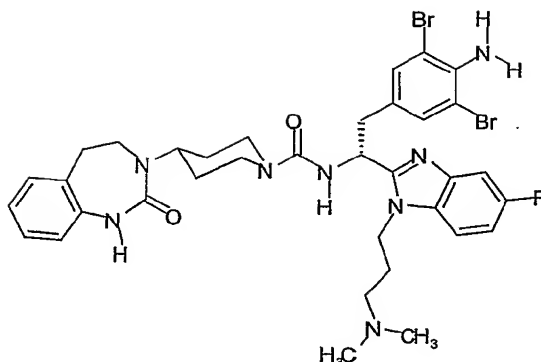
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 783/785/787$  ( $Br_2$ )

### Beispiel 25

15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-5-fluor-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*<sup>1</sup>-(3-Dimethylamino-propyl)-4-fluor-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 24) erhalten. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) und Verreiben mit Diisopropylether als *p*-Toluolsulfonsäure-Salz isoliert.

Ausbeute: 57% der Theorie

- 10  $R_f = 0.45$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 783/785/787$  ( $Br_2$ )

### Beispiel 26

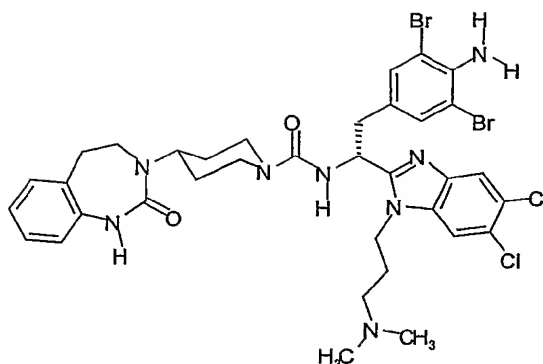
15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[5,6-dichlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl]-amid

---



- 107 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von (*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 4,5-Dichlor-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 25) erhalten. Das Produkt wurde nach Reinigung  
 5 mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) und Verreiben mit Diisopropylether als *p*-Toluolsulfonsäure-Salz isoliert.

Ausbeute: 18% der Theorie

10  $R_f = 0.31$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

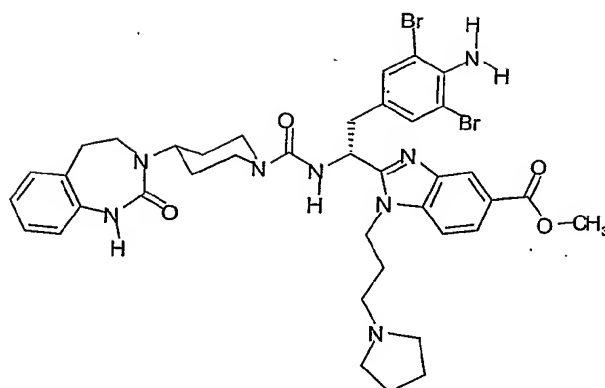
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 833/835/837/839/841$  ( $Br_2Cl_2$ )

### Beispiel 27

15

2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-methylester

---



Eine Lösung von 1.00 g (1.151 mmol) 3-((*R*)-3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionylamino)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propylamino)-benzoesäure-methylester (Zwischen-  
 5 produkt 14) in 20 mL Eisessig wurde 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösungsmittel i. vac. abgedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 410 mg (42% der Theorie)

10  $R_f = 0.39$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

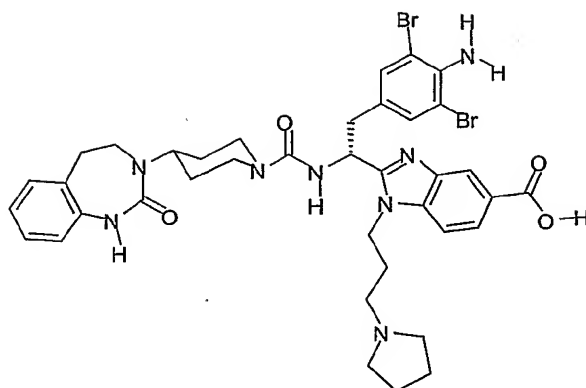
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 849/851/853$  ( $Br_2$ )

### Beispiel 28

15

2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazole-5-carbonsäure

---



Zu einer Lösung von 320 mg (0.376 mmol) 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-methylester

- 5 (Beispiel 27) in 20 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 64 mg (1.525 mmol)  
 Lithiumhydroxid-monohydrat in 2 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 2 Tage  
 bei RT gerührt. Das organische Lösemittel wurde i. vac. abgedampft und der wässe-  
 rige Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 1 M  
 wässriger HCl auf pH 2 angesäuert, das ausgefallene Produkt abfiltriert und i. vac.  
 10 getrocknet.

Ausbeute: 240 mg (76% der Theorie)

$R_f$  = 0.28 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger  
 Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 835/837/839$  ( $Br_2$ )

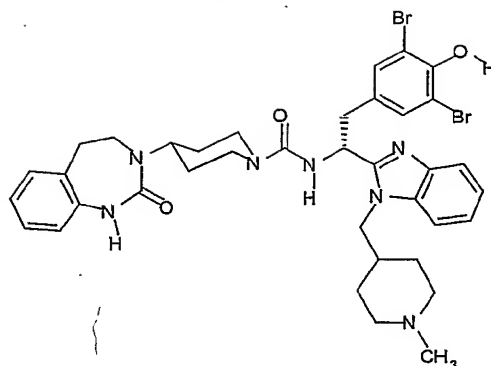
15

#### Beispiel 29

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-  
 (3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-  
 2-yl]-ethyl)-amid

20

- 110 -



Zu einer Lösung von 500 mg (0.819 mmol) (*R*)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure, 321 mg (1.000 mmol) TBTU und 0.277 mL (2.000 mmol) Triethylamin  
 5 in 10 mL DMF wurde 197 mg (0.900 mmol) *N*-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-benzol-  
 1,2-diamin (Zwischenprodukt 17) zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT  
 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 150 mL ges. wässrige Natriumbicarbonat-Lösung  
 gegossen und 15 Minuten bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag  
 wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet. Das Zwischen-  
 10 produkt wurde in 30 mL Dioxan und 5 mL Isopropanol gelöst, 10 mg *p*-Toluolsulfon-  
 säure zugegeben und das Gemisch 40 Minuten auf 115 °C erhitzt. Das Lösungs-  
 mittel wurde i. vac. abgedampft, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und  
 die org. Phase mit 15% wässriger Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen. Die org.  
 Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand  
 15 wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 µm, Gradient 0.15%  
 Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) gereinigt und das  
 Produkt lyophilisiert.

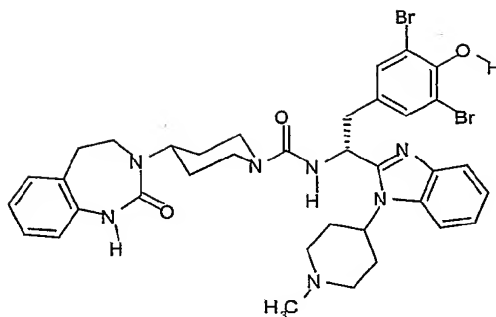
Ausbeute: 36 mg (6% der Theorie)

EI-MS:  $M^+$  = 792/794/796 ( $\text{Br}_2$ )

### Beispiel 30

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-  
 (3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
 25 ethyl)-amid

- 111 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 29 ausgehend von (*R*)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 19) erhalten.

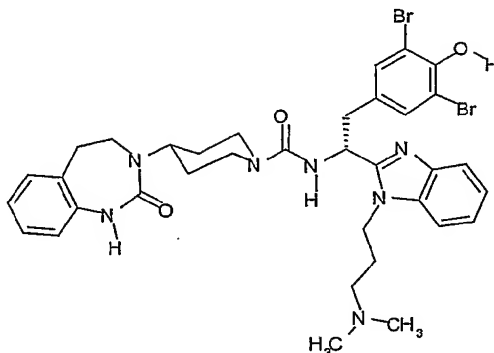
Ausbeute: 24 mg (4% der Theorie)

EI-MS:  $M^+ = 778/780/782$  ( $Br_2$ )

#### 10 Beispiel 31

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl)-amid

15



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 29 ausgehend von (*R*)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin erhalten.

20

Ausbeute: 42 mg (7% der Theorie)

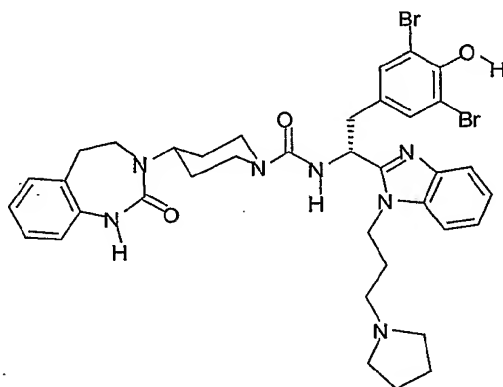
El-MS:  $M^+ = 766/768/770$  ( $Br_2$ )

### Beispiel 32

5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---



10

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 29 ausgehend von (R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und N-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 15) erhalten.

15

Ausbeute: 21 mg (3% der Theorie)

El-MS:  $M^+ = 792/794/796$  ( $Br_2$ )

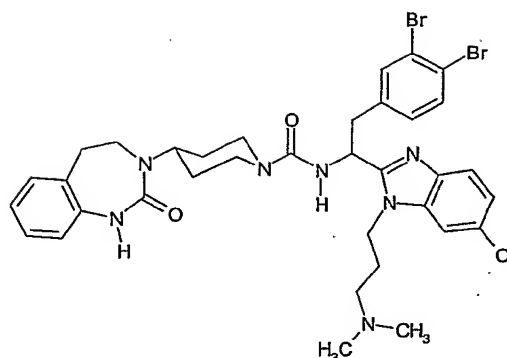
### Beispiel 33

20

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-[6-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-(3,4-dibrom-phenyl)-ethyl]-amid

---

- 113 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 45) und 4-Chlor-*N*<sup>2</sup>-(3-dimethylamino-propyl)-benzol-  
 1,2-diamin (Zwischenprodukt 22) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels  
 5 Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger  
 Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

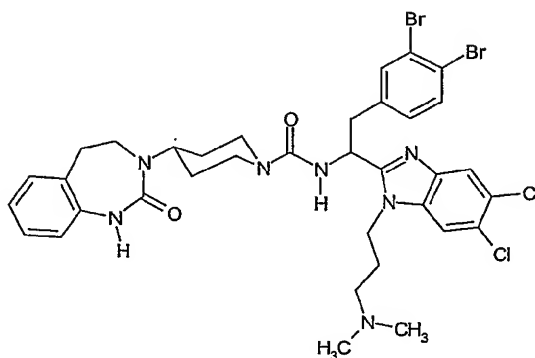
Ausbeute: 30% der Theorie

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 784/786/788 (Br<sub>2</sub>)

10

#### Beispiel 34

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-  
 15 dibrom-phenyl)-1-[5,6-dichlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
 ethyl}-amid



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-

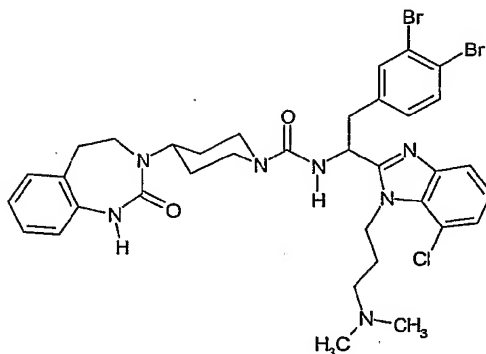
propionsäure (Zwischenprodukt 45) und 4,5-Dichlor-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 25) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

5 Ausbeute: 7% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 818/820/822/824/826$  ( $Br_2Cl_2$ )

### Beispiel 35

- 10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-[7-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-2-(3,4-dibrom-phenyl)-ethyl]-amid
- 



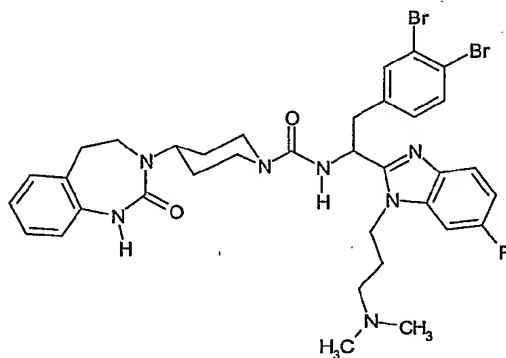
- 15 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure (Zwischenprodukt 45) und 3-Chlor-*N*<sup>2</sup>-(3-dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 27) und erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger
- 20 Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.  
Ausbeute: 15% der Theorie  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 784/786/788/790$  ( $Br_2Cl$ )

### Beispiel 36



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-fluor-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---



5

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-{{4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure (Zwischenprodukt 45) und *N*<sup>2</sup>-(3-Dimethylamino-propyl)-4-fluor-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 23) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

10

Ausbeute: 19% der Theorie

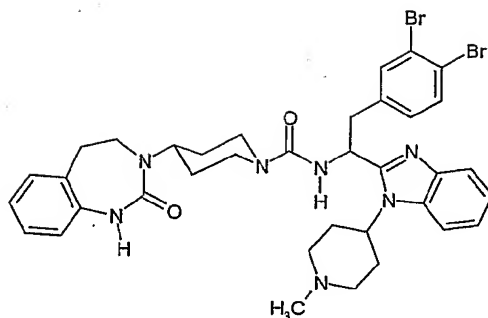
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 768/770/72 (Br<sub>2</sub>)

## 15 Beispiel 37

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---

- 116 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 45) und *N*-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzol-1,2-  
 5 diamin (Zwischenprodukt 19) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulen-  
 chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90  
 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 19% der Theorie

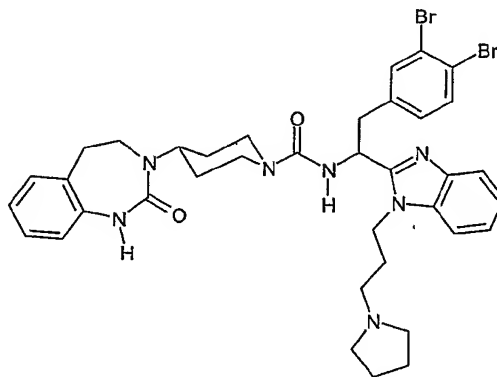
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 762/764/766$  ( $Br_2$ )

10

### Beispiel 38

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-  
 15 dibrom-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

15



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 45) und *N*-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,2-

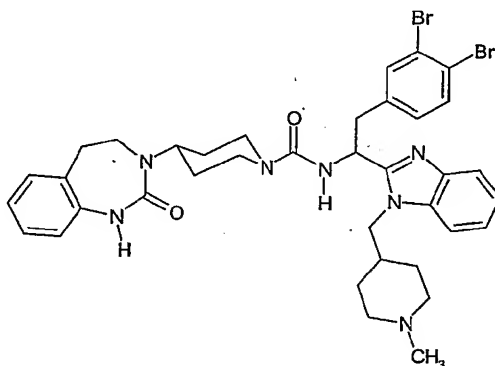
diamin (Zwischenprodukt 15) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulen-chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 19% der Theorie

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 776/778/780$  ( $Br_2$ )

### Beispiel 39

10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid



15 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure (Zwischenprodukt 45) und *N*-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 19) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulen-chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

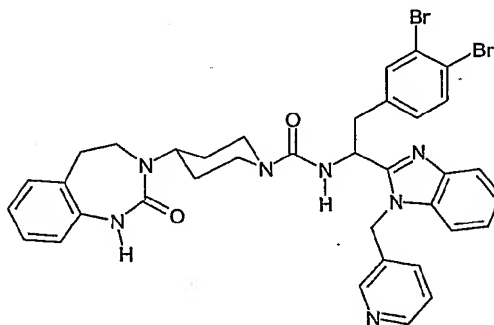
20 Ausbeute: 11% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 776/778/780$  ( $Br_2$ )

### Beispiel 40

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid

---



- 5 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 45) und *N*-Pyridin-3-ylmethyl-benzol-1,2-diamin  
 (Zwischenprodukt 16) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromato-  
 graphie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1  
 10 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 12% der Theorie

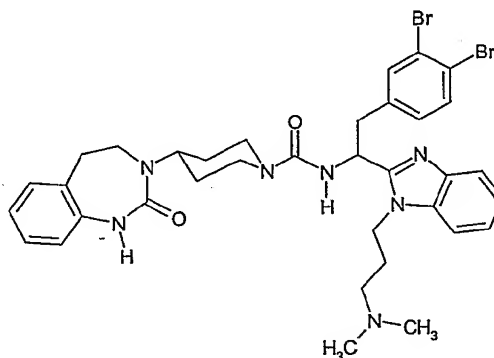
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 756/758/760 (Br<sub>2</sub>)

#### Beispiel 41

15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 45) und *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-  
 diamin erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  
 5 Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und  
 mit Diisopropylether verrieben.

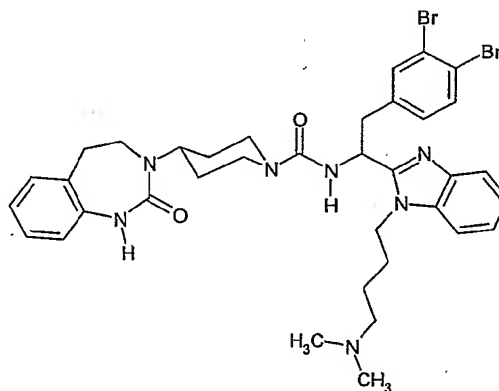
Ausbeute: 20% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 750/752/754$  ( $Br_2$ )

#### 10 Beispiel 42

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-  
 dibrom-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---



15

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 45) und *N*-(3-Dimethylamino-butyl)-benzol-1,2-  
 diamin (Zwischenprodukt 18) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulen-  
 20 chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90  
 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 16% der Theorie

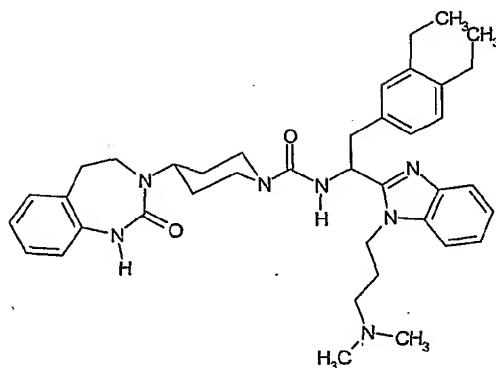
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 764/766/768$  ( $Br_2$ )

Beispiel 43

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---

5



Zu einer Lösung von 150 mg (0.304 mmol) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure (Zwischenprodukt 50), 105 mg (0.327 mmol) TBTU und 44 mg (0.326 mmol) HOBt in  
10 50 mL THF wurde 58 µL (0.327 mmol) Hünigsbase zugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei RT gerührt. 60 mg (0.310 mmol) *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin wurde zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. eingedampft, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und die org. Phase mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung  
15 gewaschen. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. 30 mL Dioxan und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure wurde zugegeben und das Gemisch 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft und Dichlormethan zugegeben. Die org. Phase wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet  
20 und i. vac. eingeeengt. Reinigung mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 µm, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) ergab das Produkt.

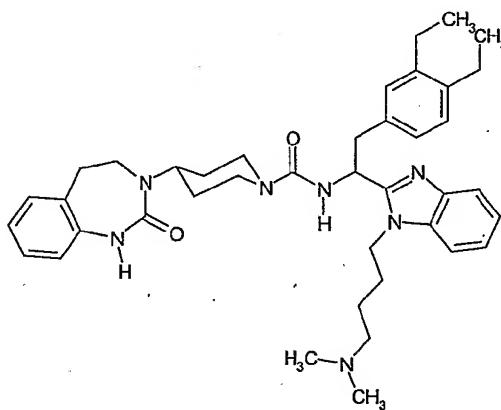
Ausbeute: 80 mg (40% der Theorie)

$R_f$  = 0.51 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger  
25 Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 650$

#### Beispiel 44

- 5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid
- 



- Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-  
 10 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 50) und *N*-(3-Dimethylamino-butyl)-benzol-1,2-  
 diamin (Zwischenprodukt 18) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels  
 Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger  
 Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

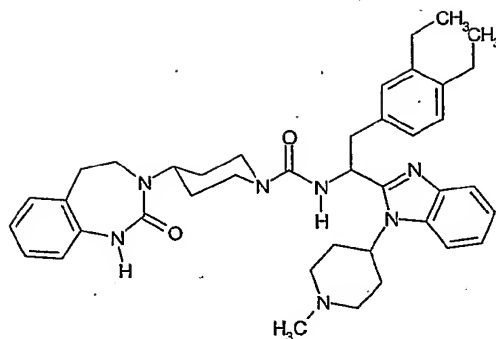
- 15 Ausbeute: 29% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 664$

#### Beispiel 45

- 20 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid
-

- 122 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 50) und *N*-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzol-1,2-  
 5 diamin (Zwischenprodukt 19) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels  
 Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger  
 Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 6% der Theorie

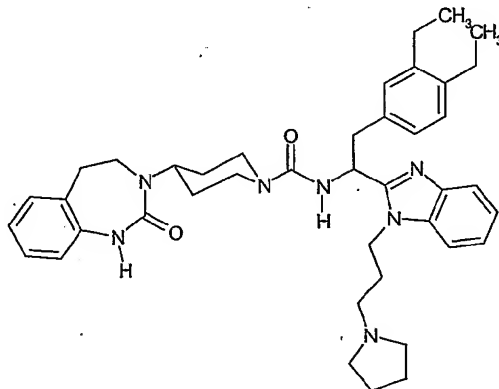
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 662$

10

#### Beispiel 46

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-  
 diethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

15



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-  
 {[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 50) und *N*-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,2-



diamin (Zwischenprodukt 15) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

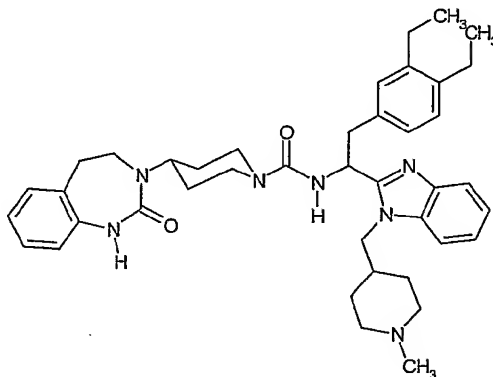
Ausbeute: 16% der Theorie

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 676$

#### Beispiel 47

10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure (Zwischenprodukt 50) und N-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 17) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

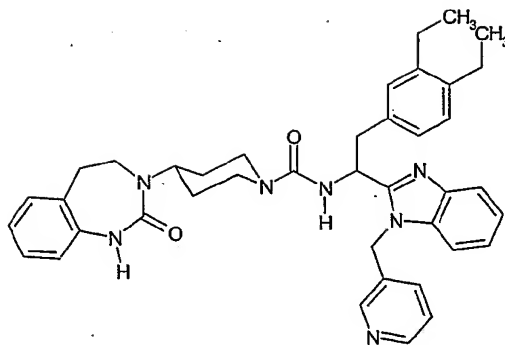
Ausbeute: 28% der Theorie

20 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 676$

#### Beispiel 48

25 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid

---



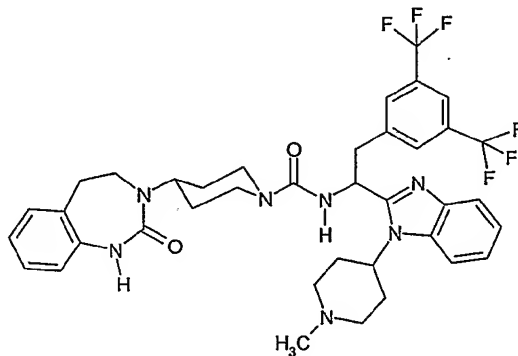
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-  
 5 {4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-  
 propionsäure (Zwischenprodukt 50) und *N*-Pyridin-3-ylmethyl-benzol-1,2-diamin  
 (Zwischenprodukt 16) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromato-  
 graphie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1  
 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 17% der Theorie

10 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 656$

#### Beispiel 49

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,5-  
 15 bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-  
 amid



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure (Zwischenprodukt 53) und *N*-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 19) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulen-  
5 chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Petrolether verrieben.

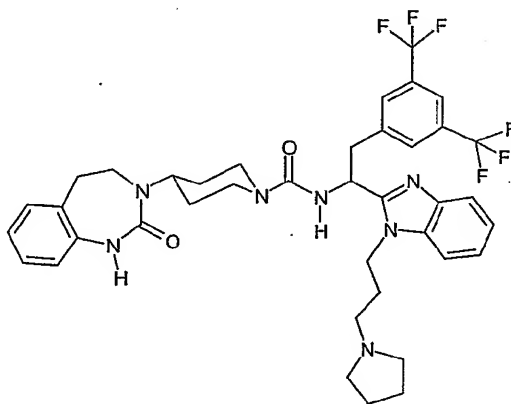
Ausbeute: 8% der Theorie

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 742

#### 10 Beispiel 50

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

15



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure (Zwischenprodukt 53) und *N*-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 15) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulen-  
20 chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Petrolether verrieben.

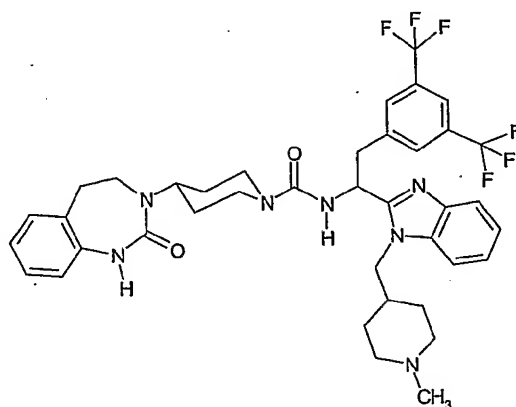
Ausbeute: 11% der Theorie

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 756

Beispiel 51

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,5-  
 5 bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
 ethyl}-amid

---



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-  
 10 phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-  
 amino}-propionsäure (Zwischenprodukt 53) und *N*-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-  
 benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 17) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels  
 Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger  
 Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Petrolether verrieben.

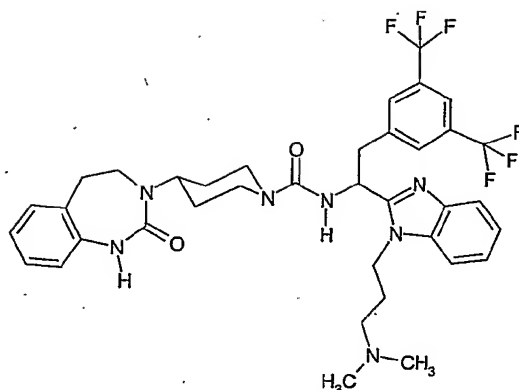
15 Ausbeute: 23% der Theorie

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 756

Beispiel 52

20 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(3,5-  
 bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-  
 amid

---



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure (Zwischenprodukt 53) und *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Petrolether verrieben.

Ausbeute: 35% der Theorie

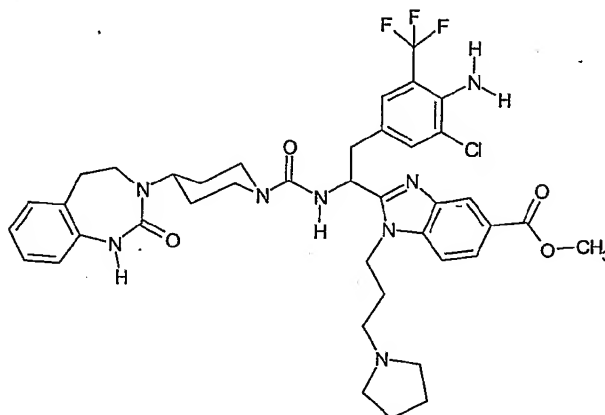
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 730$

10

### Beispiel 53

2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazole-5-carbonsäure-methylester

15



- Zu einer Lösung von 800 mg (1.444 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure (Zwischenprodukt 60) und 500 mg (1.557 mmol) TBTU in 70 mL DMF wurde 0.27 mL (1.550 mmol) Hünigsbase zugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei RT gerührt. 410 mg (1.478 mmol) 3-Amino-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propylamino)-benzoesäure-methylester (Zwischenprodukt 26) wurde zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mit 15% wässriger Kaliumcarbonat-Lösung versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet. Der Niederschlag wurde in 20 mL Eisessig gelöst und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben. Ausbeute: 430 mg (41% der Theorie).
- $R_f = 0.36$  (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 795/797$  (CI)

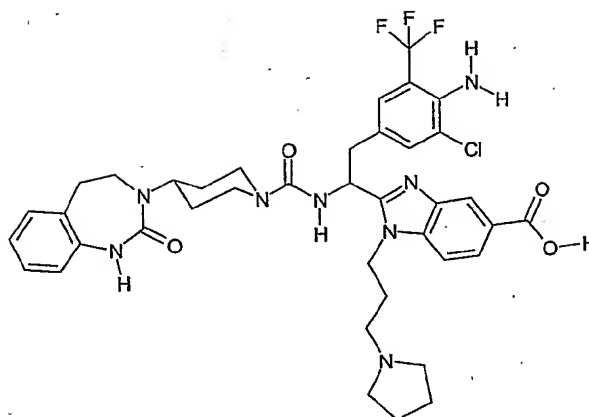
#### Beispiel 54

20

2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-benzimidazole-5-carbonsäure

---

- 129 -



Zu einer Lösung von 310 mg (0.390 mmol) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazole-5-carbonsäure-methyl-  
 5 ester (Beispiel 53) in 20 mL THF wurde eine Lösung von 72 mg (1.716 mmol) Lithiumhydroxid-monohydrat in 5 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 2 Tage bei RT gerührt. THF wurde i. vac. abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und 1.7 mL 1 M wässrige HCl zugegeben. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.

10 Ausbeute: 190 mg (62% der Theorie)

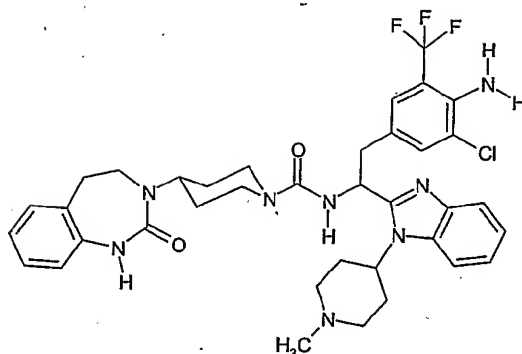
$R_f$  = 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 781/783$  (Cl)

# 15 Beispiel 55

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

- 130 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure (Zwischenprodukt 60) und *N*-(1-Methyl-

5 piperidin-4-yl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 19) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Petrolether verrieben.

Ausbeute: 2% der Theorie

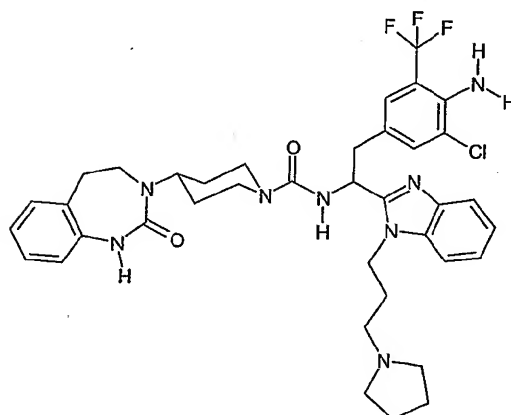
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 723/725$  (Cl)

10

#### Beispiel 56

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

15





Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure (Zwischenprodukt 60) und *N*-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 15) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Petrolether verrieben.

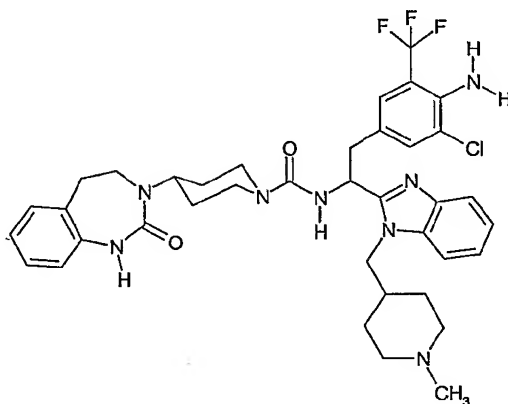
Ausbeute: 19% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 737/739$  (Cl)

#### 10 Beispiel 57

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

15



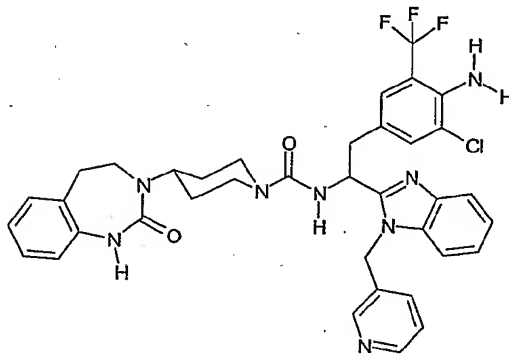
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure (Zwischenprodukt 60) und *N*-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 17) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Petrolether verrieben.

Ausbeute: 26% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 737/739$  (CI)

### Beispiel 58

- 5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid
- 



- 10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure (Zwischenprodukt 60) und *N*-Pyridin-3-ylmethyl-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 16) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger
- 15 Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Petrolether verrieben.

Ausbeute: 6% der Theorie

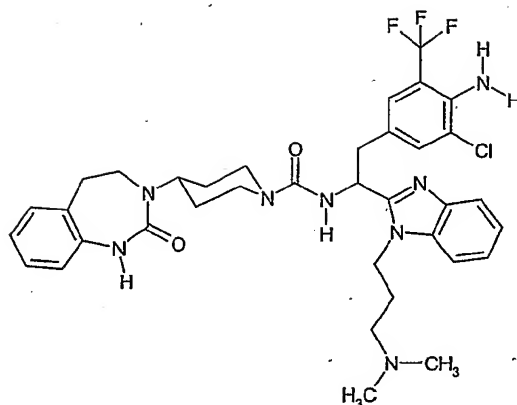
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 717/719$  (CI)

### Beispiel 59

20

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid

---



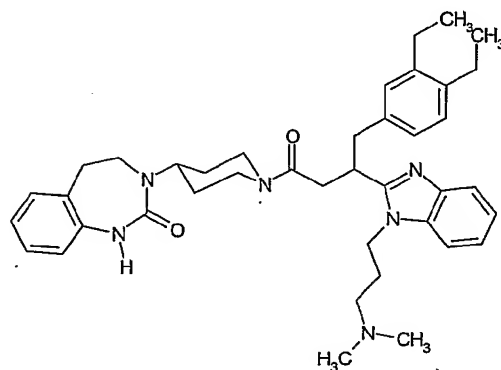
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 17 ausgehend von 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure (Zwischenprodukt 60) und *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Petrolether verrieben.

Ausbeute: 12% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 711/713$  (Cl)

#### Beispiel 60

3-(1-{4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 43 ausgehend von 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure

(Zwischenprodukt 64) und *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5  $\mu$ m, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90  $\rightarrow$  90 / 10 v/v) gereinigt und anschließend lyophilisiert.

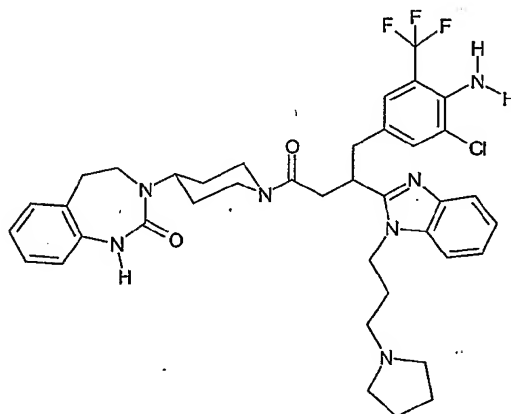
5 Ausbeute: 5% der Theorie)

$R_f$  = 0.61 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 649$

# 10 Beispiel 61

3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



15

Zu einer Lösung von 380 mg (0.708 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) in 7.5 mL DMF und 0.5 mL Wasser wurde 233 mg (0.710 mmol) *N*-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,2-diamin-trihydrochlorid (Zwischenprodukt 15) zugegeben und das Gemisch 48 Stunden unter Luftatmosphäre bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und EtOAc zugegeben. Die org. Phase wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das

20

Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v) gereinigt und mit Diisopropylether verrieben.

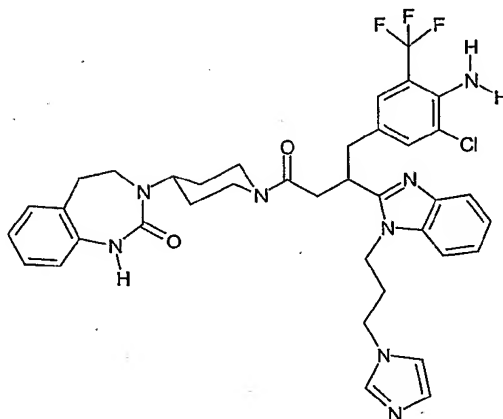
Ausbeute: 130 mg (25% der Theorie)

$R_f = 0.17$  (Kieselgel, EtOAc / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 1 v/v/v)

5 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 736/738$  (Cl)

### Beispiel 62

10 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-imidazol-1-yl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Zu einer Lösung von 537 mg (1.000 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) in 10 mL DMF wurde 391 mg (1.200 mmol) N-(3-Imidazol-1-yl-propyl)-benzol-1,2-diamin-trihydrochlorid (Zwischenprodukt 28) und das Gemisch unter Luftatmosphäre 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen, der gebildete Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5  $\mu$ m, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90  $\rightarrow$  90 / 10 v/v) gereinigt und lyophilisiert.

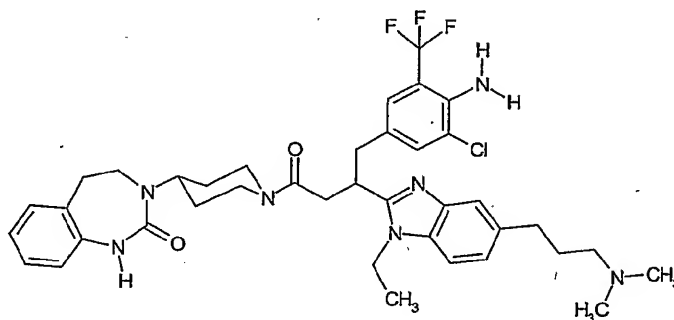
Ausbeute: 470 mg (64% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 733/735$  (Br<sub>2</sub>)

Beispiel 63

3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[5-(3-dimethylamino-propyl)-1-ethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-  
 5 benzodiazepin-2-on

---



Zu einer Lösung von 860 mg (1.602 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) in 15 mL DMF wurde 391 mg (1.200 mmol) 4-(3-Dimethylamino-propyl)-*N*<sup>1</sup>-ethyl-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 29) zugegeben,  
 10 das Gemisch mit halbkonz. wässriger HCl auf pH 4-5 angesäuert und unter Luftatmosphäre 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ges. wässrige Natriumbicarbonat-Lösung gegossen und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das  
 15 Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90 / 10 / 3 v/v/v) gereinigt .

Ausbeute: 280 mg (24% der Theorie)

$R_f$  = 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan / Cyclohexan / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 70 / 15 / 15 / 2 v/v/v/v)

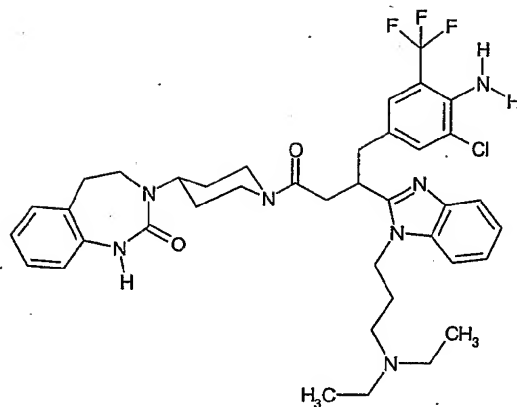
20 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 738/740$  (CI)

Beispiel 64

3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-diethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on

---

- 137 -



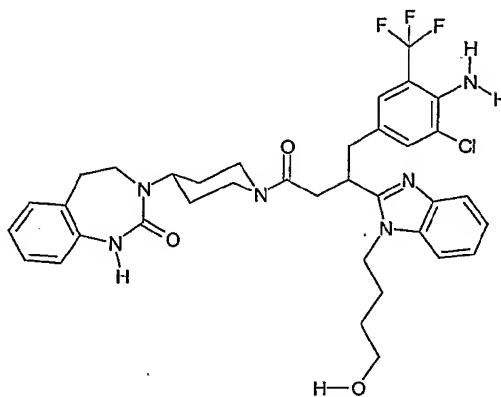
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 62 ausgehend von 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) und *N*-(3-Diethylamino-propyl)-benzol-1,2-diamin-trihydrochlorid (Zwischenprodukt 39) erhalten.

Ausbeute: 65% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 738/740$  (Cl)

#### Beispiel 65

3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(4-hydroxy-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 62 ausgehend von 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-

piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) und 4-(2-Amino-phenylamino)-butan-1-ol-dihydrochlorid (Zwischenprodukt 30) erhalten.

Ausbeute: 72% der Theorie

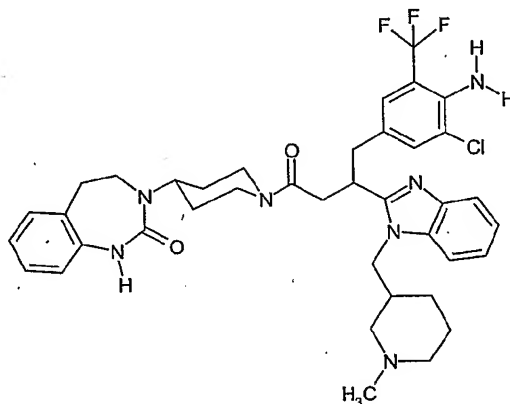
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 697/699$  (Cl)

5

#### Beispiel 66

3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(1-methyl-piperidin-3-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-

10 on



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 62 ausgehend von 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) und *N*-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethyl)-benzol-1,2-diamin-trihydrochlorid (Zwischenprodukt 31) erhalten.

15

Ausbeute: 64% der Theorie

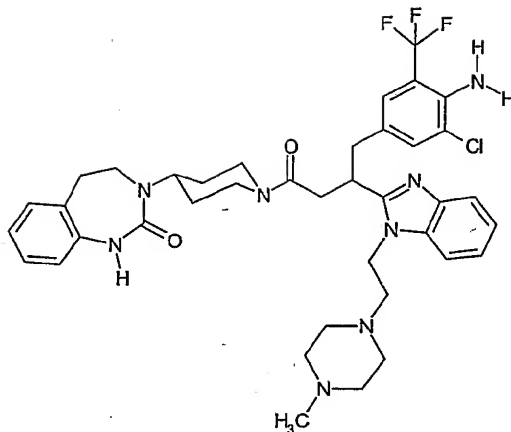
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 736/738$  (Cl)

20

#### Beispiel 67

3-[1-(4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-{1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on





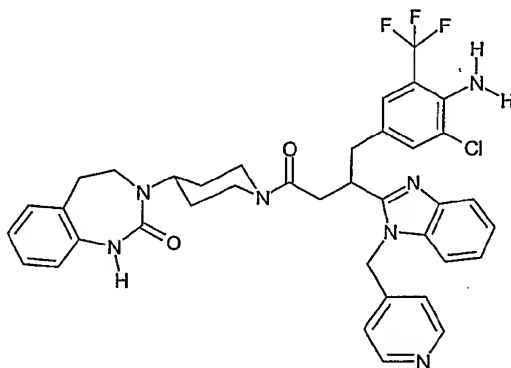
- Das Produkt wurde analog zu Beispiel 62 ausgehend von 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) und *N*-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-benzol-1,2-diamin-tetrahydrochlorid (Zwischenprodukt 32) erhalten.

Ausbeute: 71% der Theorie

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 751/753$  (Cl)

#### 10 Beispiel 68

3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-pyridin-4-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



15

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 62 ausgehend von 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-

- 140 -

piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) und *N*-Pyridin-4-ylmethyl-benzol-1,2-diamin-trihydrochlorid (Zwischenprodukt 33) erhalten.

Ausbeute: 82% der Theorie

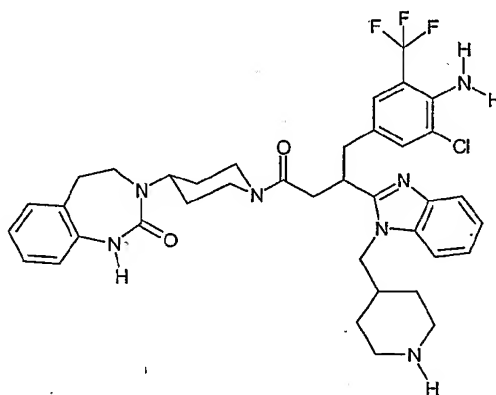
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 716/718$  (Cl)

5

### Beispiel 69

3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-piperidin-4-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on

10



Zu einer Lösung von 537 mg (1.000 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) in 10 mL DMF wurde 4-[(2-Amino-phenylamino)-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (Zwischenprodukt 34) zugegeben und das Gemisch 16 Stunden unter Luftatmosphäre bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, der gebildeter Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet (Ausbeute: 790 mg, 96% der Theorie).

15

Zu einer Lösung von 580 mg (0.705 mmol) des Rohprodukts in 10 mL Dichlormethan wurde 1 mL TFA zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, die org. Phase mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde in 3.5 mL DMF gelöst und mittels HPLC-

20

MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5  $\mu\text{m}$ , Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90  $\rightarrow$  90 / 10 v/v) gereinigt und anschließend lyophilisiert.

Ausbeute: 150 mg (30% der Theorie)

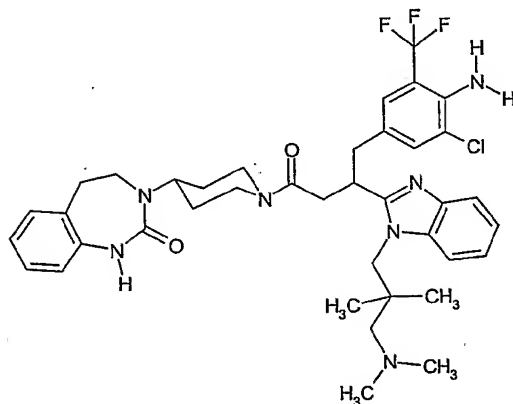
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 722/724$  (Cl)

5

### Beispiel 70

3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-

10 benzodiazepin-2-on



Zu einer Lösung von 320 mg (0.596 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) in 7 mL DMF wurde 230 mg (0.695 mmol) *N*-(3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-benzol-1,2-diamin-trihydrochlorid (Zwischenprodukt 37) zugegeben und unter Luftatmosphäre 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mit EtOAc versetzt. Die org. Phase wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 20 / 1  $\rightarrow$  10 / 1 v/v) dann (Alox, neutral, Aktivität II-III, Gradient EtOAc / MeOH 100 / 0  $\rightarrow$  40 / 1) und HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5  $\mu\text{m}$ , Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90  $\rightarrow$  90 / 10 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 71 mg (16% der Theorie)

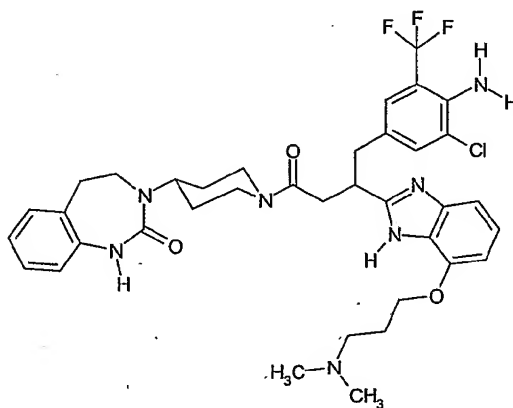
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 738/740$  (Cl)

### Beispiel 71

5

3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[7-(3-dimethylamino-propoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on

---



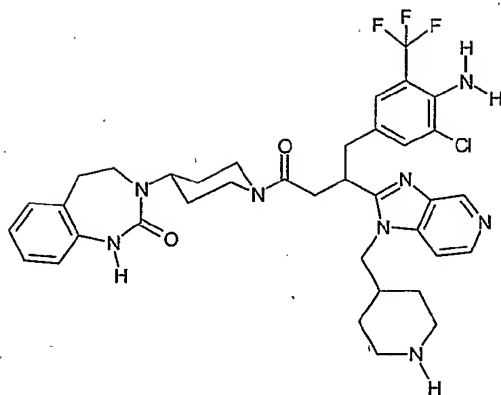
- 10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 70 ausgehend von 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) und 3-(3-Dimethylamino-propoxy)-benzol-1,2-diamin-trihydrochlorid (Zwischenprodukt 38) erhalten.

Ausbeute: 19% der Theorie

- 15 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 726/728$  (Cl)

### Beispiel 72

- 20 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-piperidin-4-ylmethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on
-



Zu einer Lösung von 537 mg (1.000 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) in 10 mL DMF wurde 4-[(3-Amino-pyridin-4-yl-amino)-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (Zwischenprodukt 40) zuge-

5 gegeben und das Gemisch 16 Stunden unter Luftatmosphäre bei 100 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, der gebildeter Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet (Ausbeute: 720 mg, 80% der Theorie).

10 Zu einer Lösung von 690 mg (0.838 mmol) des Rohprodukts in 10 mL Dichlormethan wurde 1 mL TFA zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, die org. Phase mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde in DMF gelöst und mittels HPLC-MS

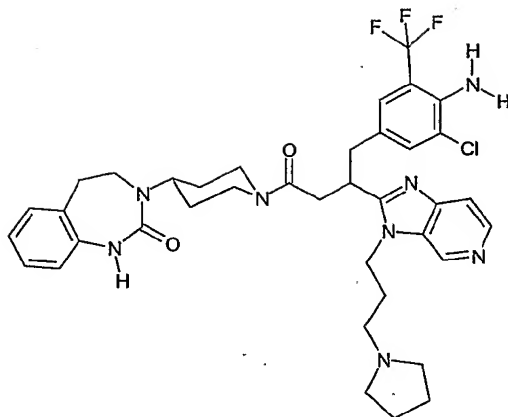
15 (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 µm, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) gereinigt und anschließend lyophilisiert.

Ausbeute: 22 mg (4% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 723/725 (CI)

## 20 Beispiel 73

3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 62 ausgehend von 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-

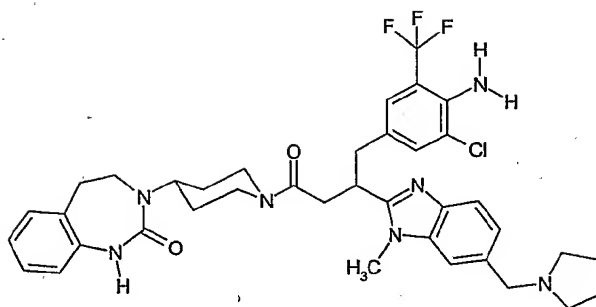
5 piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) und *N*<sup>3</sup>-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-pyridine-3,4-diamin (Zwischenprodukt 41) bei 100 °C hergestellt und mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 µm, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) gereinigt. Lyophilisierung einer 1 N wässrigen Lösung des Produkts ergab das entsprechende Hydrochlorid.

- 10 Ausbeute: 11% der Theorie  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 737/739 (Cl)

#### Beispiel 74

- 15 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-methyl-6-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on
-

- 145 -



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 62 ausgehend von 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyraldehyd (Zwischenprodukt 36) und *N*<sup>2</sup>-Methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzol-1,2-diamin (Zwischenprodukt 42) bei 100 °C hergestellt und mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 µm, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) gereinigt.

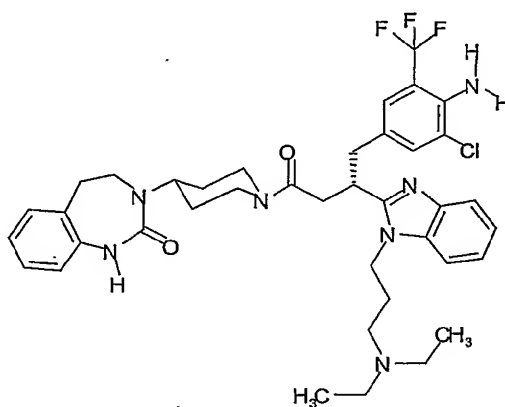
Ausbeute: 11% der Theorie

HPLC-MS:  $R_t = 5,622$  Min. (Zorbax C18, Gradient 0.1% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril / Ameisensäure 10 / 90 → 90 / 10 v/v/v)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 722/724$  (Cl)

### Beispiel 75

- 15 Enantiomere von 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-diethyl-amino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Die Enantiomere wurde ausgehend von Beispiel 64 mittels HPLC (Chiralcel OD 250\*4.6, Hexan / EtOH / DEA 70 / 30 / 0.1 v/v/v),  $R_t(1) = 14.25$  Min.,  $R_t(2) = 17.17$  Min.) erhalten.

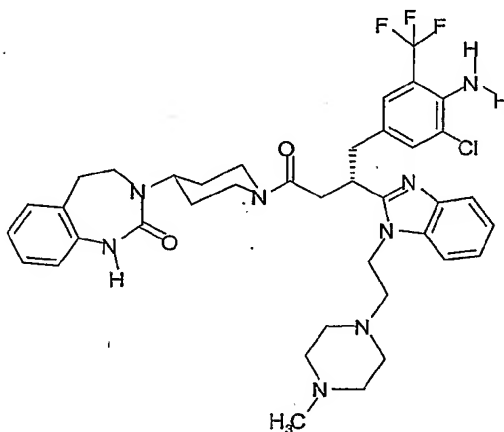
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 738/740$  (Cl)

5

#### Beispiel 76

Enantiomere von 3-[1-(4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-{1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-butyryl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on

10



Die Enantiomere wurde ausgehend von Beispiel 67 mittels HPLC (Chiralcel OD 250\*4.6, Hexan / EtOH / DEA 70 / 30 / 0.1 v/v/v),  $R_t(1) = 21.75$  Min.,  $R_t(2) = 24.86$  Min.) erhalten.

15

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 751/753$  (Cl)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

20



Beispiel 77Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Milchzucker 20.0 mg

Hartgelatinekapseln 50.0 mg

10 71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung  
15 wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 78Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

20

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Benzalkoniumchlorid 0.002 mg

25 Dinatriumedetat 0.0075 mg

Wasser gereinigt ad 15.0 µl

Herstellungsverfahren:

30 Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel 79Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

5

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

|    |                     |         |
|----|---------------------|---------|
|    | Wirkstoff           | 0.1 g   |
|    | Natriumchlorid      | 0.18 g  |
| 10 | Benzalkoniumchlorid | 0.002 g |
|    | Wasser gereinigt ad | 20.0 ml |

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

15

Beispiel 80Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

20 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

|  |             |         |
|--|-------------|---------|
|  | Wirkstoff   | 1.0 mg  |
|  | Lecithin    | 0.1 %   |
|  | Treibgas ad | 50.0 µl |

25

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

30 Beispiel 81Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

|   |                      |          |
|---|----------------------|----------|
|   | Wirkstoff            | 1.0 mg   |
|   | Natriumchlorid       | 0.9 mg   |
| 5 | Benzalkoniumchlorid  | 0.025 mg |
|   | Dinatriumedetat      | 0.05 mg  |
|   | Wasser gereinigt ad. | 0.1 ml   |

Herstellungsverfahren:

- 10 Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel 82

- 15 Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

|    |                                |        |
|----|--------------------------------|--------|
|    | Wirksubstanz                   | 5 mg   |
|    | Glucose                        | 250 mg |
| 20 | Human-Serum-Albumin            | 10 mg  |
|    | Glykofurol                     | 250 mg |
|    | Wasser für Injektionszwecke ad | 5 ml   |

Herstellung:

- 25 Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel 83

30

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

- 150 -

## Zusammensetzung:

|   |        |
|---|--------|
| Wirksubstanz  | 100 mg |
| Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$                         | 12 mg  |
| Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2 mg   |
| 5 Natriumchlorid  | 180 mg |
| Human-Serum-Albumin   | 50 mg  |
| Polysorbat 80   | 20 mg  |
| Wasser für Injektionszwecke ad  | 20 ml  |

10 Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

15

Beispiel 84Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanzen20 Zusammensetzung:

|                     |        |
|---------------------|--------|
| Wirksubstanz        | 10 mg  |
| Mannit              | 300 mg |
| Human-Serum-Albumin | 20 mg  |

25 Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

30 Lösungsmittel für Lyophilisat:

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| Polysorbat 80 = Tween 80 | 20 mg |
|--------------------------|-------|

- 151 -

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Mannit                         | 200 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 10 ml  |

Herstellung:

- 5 Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel 8510 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

|    |                  |        |
|----|------------------|--------|
|    | Wirksubstanz     | 20 mg  |
|    | Lactose          | 120 mg |
| 15 | Maisstärke       | 40 mg  |
|    | Magnesiumstearat | 2 mg   |
|    | Povidon K 25     | 18 mg  |

Herstellung:

- 20 Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel 86

25

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

|    |                          |        |
|----|--------------------------|--------|
|    | Wirksubstanz             | 20 mg  |
| 30 | Maisstärke               | 80 mg  |
|    | Kieselsäure. hochdispers | 5 mg   |
|    | Magnesiumstearat         | 2.5 mg |

Herstellung:

- Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel 87Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

10

Zusammensetzung:

|                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| Wirksubstanz                     | 50 mg   |
| Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad | 1700 mg |

15 Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

20 Beispiel 88Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mlZusammensetzung:

|    |                                |       |
|----|--------------------------------|-------|
| 25 | Wirksubstanz                   | 10 mg |
|    | Mannitol                       | 50 mg |
|    | Human-Serum-Albumin            | 10 mg |
|    | Wasser für Injektionszwecke ad | 1 ml  |

30 Herstellung:

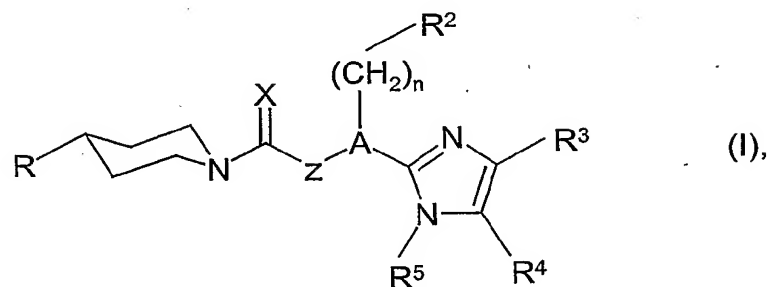
- 153 -

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

- 10 R einen gesättigten, einfach ungesättigten oder, im Fall der 6- und 7-gliedrigen Heterocyclen, auch zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz-Heterocyclen,

- 15 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind und

ein oder zwei Carbonylgruppen enthalten, die mit mindestens einem Stickstoffatom verknüpft sind,

- 20 an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

- an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen jeweils durch eine Alkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die
- 25 Substituenten gleich oder verschieden sein können,



und wobei eine Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, *N*-Methyl-pyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 2(1*H*)-Oxochinolin-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Benzolring kondensiert sein können,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Difluormethoxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

X ein Sauerstoffatom oder, sofern Z die Gruppe  $-NR^1$ - bedeutet, auch eine der Gruppen  $=N-CN$  oder  $=N-SO_2-R^6$ , worin

$R^6$  einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,

Z eine der Gruppen  $-\text{CH}_2-$ , in der die Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch ein Fluoratom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder  $-\text{NR}^1-$ , in der

- 5  $\text{R}^1$  das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die im Alkylteil mit Ausnahme der Position 1 durch eine Amino-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-amino- oder Di- $(\text{C}_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylalkylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-,  
 10 Nitro-, Amino-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di- $(\text{C}_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- $(\text{C}_{1-3}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, Amino- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-amino- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl- oder Di- $(\text{C}_{1-3}$ -alkyl)-amino- $\text{C}_{1-3}$ -alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, darstellt,

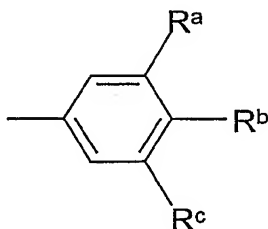
15

A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom

n die Zahl 1 oder 2,

20

$\text{R}^2$  die Gruppe



in der

- 25 eine der Gruppen  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  und  $\text{R}^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Amino-, Acetyl-amino-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-,

Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

- 5 eine zweite der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Amino-, Acetyl-amino-, Alkanoyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe und
- 10 die dritte der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Difluormethoxy-, oder Trifluormethoxygruppe darstellen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 15  $R^3$  und  $R^4$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,
- 20 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch  $R^d$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R^d$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,
- 25 Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

30

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfi-

nyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann, darstellt,

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte mono-cyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

10 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-gruppe substituiert sein kann und

15 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

20 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder  
25 Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome  
30 enthält,

oder  $R^3$  und  $R^4$  zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

5

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkyl-aminocarbonyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

10

15

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

20

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)- oder -N( $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

25

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann, und

$R^5$  die Gruppe  $-(CH_2)_m-R^e$ , in der

30

m die Zahl 0 und

$R^e$  ein Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch  $R^f$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R^f$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe darstellt, oder

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom der  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexyl- und Cycloheptylgruppe jeweils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)- oder -N( $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

oder m eine der Zahlen 1 bis 5 und

$R^e$  ein Wasserstoffatom, eine Aminomethylen-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminomethylen-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminomethylen-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom der C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexyl- und Cycloheptylgruppe jeweils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils unabhängig voneinander durch R<sup>9</sup> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>9</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt,

oder eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-

alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

5 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-  
gruppe substituiert sein kann und

10 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

15 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoff-  
25 atome enthält,

darstellen, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein  
30 können,



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

5

R einen gesättigten oder einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Oxaza- oder Thiaza-Heterocyclus,

10

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind und

eine mit einem oder zwei Stickstoffatomen des Heterocyclus verknüpfte Carbonylgruppe enthalten,

15

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem der Kohlenstoffatome durch eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyrrolylgruppe substituiert sein können,

20

und wobei eine Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Thiophen-Ring kondensiert sein kann,

25

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolylgruppen sowie die benzo-, thieno- und pyridokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen

30

mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

X ein Sauerstoffatom oder, sofern Z die Gruppe  $-NR^1$ - bedeutet, auch die Gruppe  $=N-CN$ ,

Z eine der Gruppen  $-CH_2-$  oder  $-NR^1$ -, in der

5

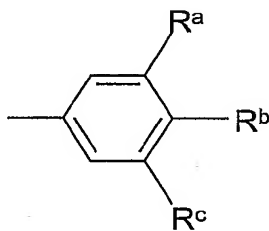
$R^1$  das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt,

A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom

10

n die Zahl 1 oder 2,

$R^2$  die Gruppe



15 in der

eine der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethoxy-, Amino-, Acetylamino-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

20

eine zweite der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Alkoxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Acetylamino- oder Alkanoylgruppe und

25

die dritte der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe darstellen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5  $R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^4$  das Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

10 eine Phenylgruppe, die durch  $R^d$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R^d$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-carbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe darstellt, oder

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-,  
20 Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann,

oder  $R^3$  und  $R^4$  zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

25

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkyl-aminocarbonyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

30

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

5        jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

10        und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe ersetzt sein kann, und

R<sup>5</sup> die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>e</sup>, in der

15        m die Zahl 0 und

R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

20        die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe jeweils durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

oder m eine der Zahlen 1 bis 5 und

25        R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom, eine Aminomethylen-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminomethylen-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminomethylen-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

30        die Methylengruppe in Position 3 der Cyclopentylgruppe und die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe jeweils durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-gruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch R<sup>9</sup> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>9</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt,

oder eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann, darstellen,

bedeuten, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

R einen einfach ungesättigten, über ein Stickstoffatom verknüpften 5- bis 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen eine mit beiden Stickstoffatomen des Heterocyclus verknüpfte Carbonylgruppe enthalten,

an einem der Stickstoffatome und einem der gesättigten Kohlenstoffatome  
5 unabhängig voneinander jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können,

und wobei die Doppelbindung der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,  
10 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetylamino-, Hydroxy-, Aminocarbonyl- oder Alkanoylgruppe substituierten Benzolring kondensiert ist,

X ein Sauerstoffatom,

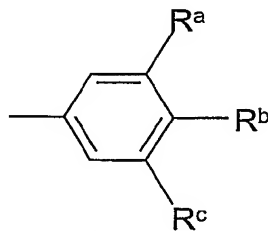
15 Z die Gruppe -NR<sup>1</sup>-, in der

R<sup>1</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

20 A ein durch ein Wasserstoffatom oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

n die Zahl 1,

25 R<sup>2</sup> die Gruppe



in der

eine der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Aminogruppe,

eine zweite der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe und

die dritte der Gruppen  $R^a$ ,  $R^b$  und  $R^c$  das Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom darstellen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^4$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

oder  $R^3$  und  $R^4$  zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-carbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkyl-aminocarbonylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 des 6-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch eine -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)- oder -N( $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein kann, und

R<sup>5</sup> die Gruppe  $-(CH_2)_m-R^e$ , in der

m die Zahl 0 und

5

R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom,

oder m eine der Zahlen 1 bis 3 und

10

R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom, eine Aminomethylen-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminomethylen- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminomethylengruppe darstellen,

bedeuten, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, verzweigt oder unverzweigt sein können,

15

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

20

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und

25

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils unabhängig voneinander durch R<sup>d</sup> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>d</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-,

30



Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt, oder

5

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

10

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

15

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

20

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

25

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

30

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

5

R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

10 R<sup>4</sup> eine Phenylgruppe, die durch R<sup>d</sup> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>d</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt, oder

20 eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Acetylgruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

25 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie in Anspruch 3 erwähnt definiert sind und

30

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

$R^4$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

5

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

10

$R$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $A$ ,  $n$ ,  $R^2$ , und  $R^5$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

$R^3$  und  $R^4$  zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

15

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

20

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkyl-aminocarbonyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-imino-carbonylgruppe, in der

25

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

30

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfin-

yl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder-N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-,  
5 Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren  
10 Gemische und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und  
15

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-,  
20 Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, in der

25 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-,  
30 -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder-N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- gruppe ersetzt sein kann,

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

- 5 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

- 10 R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup>, und R<sup>5</sup> wie in Anspruch 3 erwähnt definiert sind und

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe, in der

- 15 ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe, wobei

- 20 die Methylengruppe in Position 4 des 6-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- gruppe ersetzt sein kann,

- 25 und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 30 10. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-  
amid,
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 15 (5) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-3H-chinazolin-  
3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-  
methylester,
- 20 (6) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-1H-benzimidazol-5-  
carbonsäuremethylester,
- 25 (7) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-1H-benzimidazol-5-  
carbonsäure,
- (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[6-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,

- (9) 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid,
- 5 (10) 2-((*R*)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid,
- 10 (11) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-5-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl]-ethyl)-amid,
- 15 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-butyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl]-amid,
- 20 (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 25 (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 30 (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl]-amid,

- (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-cyclohexyl-1H-benzimidazol-2-yl)-  
ethyl]-amid,
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-(1-cyclopentyl-1H-benzimidazol-2-yl)-  
15 ethyl]-amid,
- (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-  
carbonsäure{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(5-dimethylamino-  
20 pentyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- (22) 4-[2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-benzimidazol-1-yl]-  
buttersäure-methylester,
- 25 (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[6-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 30 (24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-fluor-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,



- (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-5-fluor-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[5,6-dichlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-  
1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (27) 2-((R)-2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-  
propyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-methylester,
- 15 (28) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-  
1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-  
propyl)-1H-benzimidazole-5-carbonsäure,
- 20 (29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 25 (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 30 (31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,

- (33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[1-[6-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-2-(3,4-dibrom-  
phenyl)-ethyl]-amid,
- 5 (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[5,6-dichlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[1-[7-chlor-1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-2-(3,4-dibrom-  
phenyl)-ethyl]-amid,
- 15 (36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-fluor-1*H*-benzimidazol-  
2-yl]-ethyl}-amid,
- 20 (37) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- (38) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 25 (39) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-  
yl]-ethyl}-amid,
- 30 (40) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-  
amid,

- (41) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 5 (42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 10 (43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 15 (44) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(4-dimethylamino-butyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 20 (45) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- (46) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-  
ethyl}-amid,
- 25 (47) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-  
yl]-ethyl}-amid,
- 30 (48) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-  
amid,

- (49) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (50) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 10 (51) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- (52) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-  
15 benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- (53) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-  
1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-  
propyl)-1*H*-benzimidazole-5-carbonsäure-methylester,
- 20 (54) 2-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-  
1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-ethyl)-1-(3-pyrrolidin-1-yl-  
propyl)-1*H*-benzimidazole-5-carbonsäure,
- 25 (55) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 30 (56) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,

- (57) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(1-methyl-piperidin-4-  
ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- 5 (58) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-(1-pyridin-3-ylmethyl-1*H*-  
benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amid,
- 10 (59) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-  
benzimidazol-2-yl]-ethyl}-amid,
- (60) 3-(1-{4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-  
yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 15 (61) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-  
1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-2-on,
- 20 (62) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-imidazol-1-yl-propyl)-  
1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-2-on,
- (63) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[5-(3-dimethylamino-  
25 propyl)-1-ethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-  
tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- (64) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-diethylamino-propyl)-  
1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-  
30 benzodiazepin-2-on,

- (65) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(4-hydroxy-butyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 5 (66) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(1-methyl-piperidin-3-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 10 (67) 3-[1-(4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-{1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}-butyryl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 15 (68) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-pyridin-4-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- (69) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-piperidin-4-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 20 (70) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 25 (71) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[7-(3-dimethylamino-propoxy)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,
- 30 (72) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-piperidin-4-ylmethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,

(73) 3-(1-{4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,

5 (74) 3-{1-[4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-(1-methyl-6-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on,

deren Stereoisomere und Salze.

10

11. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

15

12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

20

13. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz.

25

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

30

15. Verfahren zu Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das Sauerstoffatom und Z die -NR<sup>1</sup>-Gruppe bedeuten und A, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und A wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind,

ein Amin der allgemeinen Formel II



5 in der

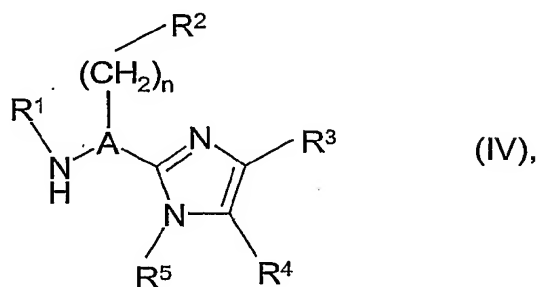
R wie wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert ist, mit einem Kohlensäure-derivat der allgemeinen Formel III



in der

10 X¹ eine nucleofuge Gruppe bedeutet,

und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



15 in der

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A und n wie wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, umgesetzt

und, falls nötig, anschließend Schutzgruppen abspaltet oder Precursor-Funktionen umwandelt, oder

20



b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A, X, Z, n, R, R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe bedeuten, in der

5 eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-,  
10 Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-  
15 imino-carbonylgruppe, in der

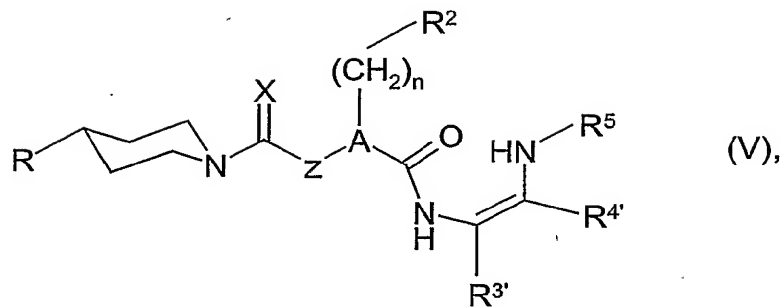
ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

20 jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

25 und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann,

30 ein Amid der allgemeinen Formel

- 188 -



in der R, X, Z, A, n, R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, R<sup>3'</sup> und R<sup>4'</sup> zusammen eine 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe bedeuten, in der

5

eine, zwei oder drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

10

ein Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-aminocarbonylgruppe, in der

15

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

20

jeweils die Methylengruppe in Position 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

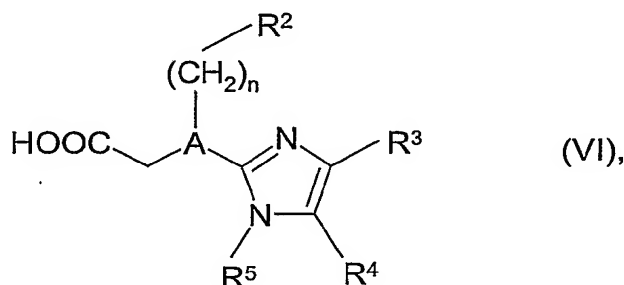
25

und gegebenenfalls zusätzlich ein zweites Wasserstoffatom durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe ersetzt sein kann, zum Ringschluß kondensiert oder

5

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R, A, n sowie R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und X das Sauerstoffatom und Z die -CH<sub>2</sub>-Gruppe darstellt:

10 eine Carbonsäure der allgemeinen Formel

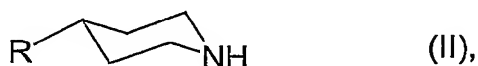


in der

R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup>, A und n wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind,

15

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



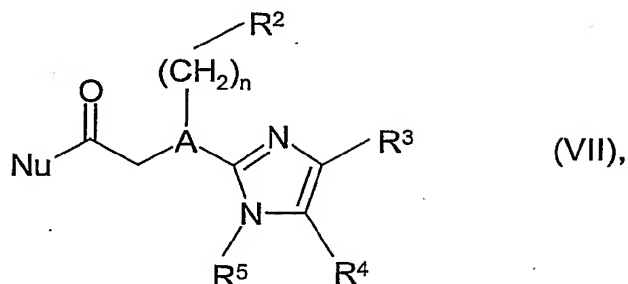
in der

20 R wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert ist, kuppelt oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der in der R, A, n sowie R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und X das Sauerstoffatom und Z die -CH<sub>2</sub>-Gruppe darstellt:

25

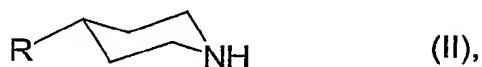
eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 5 A, n, und  $R^2$  bis  $R^5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



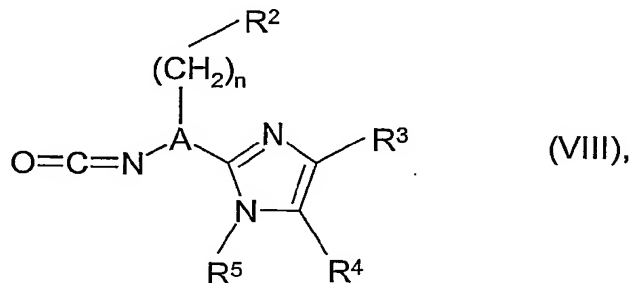
10

in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert ist kuppelt oder

- e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der in der R, A, n sowie  $R^2$  bis  $R^5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und X das Sauerstoffatom und Z die Gruppe  $-NH-$  darstellt:
- 15

ein Isocyanat der allgemeinen Formel VIII



20 in der

$R^2$  bis  $R^5$ , A und n wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind und bedeutet,

mit Aminen der allgemeinen Formel II

5

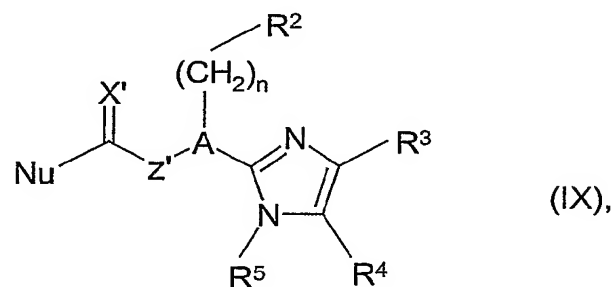


in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert ist, umgesetzt und, falls nötig, anschließend Schutzgruppen abspaltet oder Precursor-Funktionen umwandelt oder

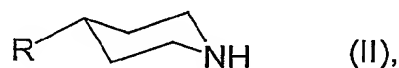
- 10 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der in der R, A, n sowie  $R^2$  bis  $R^5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und X eine der Gruppen  $=N-CN$  oder  $=N-SO_2-R^6$  und Z die Gruppe  $-NR^1-$  bedeutet, wobei  $R^1$  und  $R^6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind:

- 15 eine Verbindung der allgemeinen Formel



- in der A, n und  $R^2$  bis  $R^5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind, X' eine der Gruppen  $=N-CN$  oder  $=N-SO_2-R^6$ , Z' die Gruppe  $-NR^1-$ , wobei  $R^1$  und  $R^6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, bedeutet und Nu eine Austrittsgruppe ist,
- 20

mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel



- 25 in der R wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert ist, umgesetzt und

gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen von reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen abspaltet und / oder

- 5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere auftrennt und / oder

- eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit  
10 einer anorganischen oder organischen Säure oder Base überführt.

16. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-mellitus (NIDDM).

15

17. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inclusive Sonnenbrand, von entzündlichen  
20 Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis, einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu präventiven oder  
25 akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02417

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D471/04 A61K31/5513 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A          | WO 01 49676 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA<br>; EBERLEIN WOLFGANG (DE); MUELLER STEPH)<br>12 July 2001 (2001-07-12)<br>claims<br>page 68, line 1 -page 72, last line    | 1,11-14,<br>16,17     |
| A          | WO 01 32649 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA<br>; EBERLEIN WOLFGANG (DE); HALLERMAYER G)<br>10 May 2001 (2001-05-10)<br>page 9, line 9-11<br>example 16<br>Verbindung 121 | 1,11-14,<br>16,17     |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2003

Date of mailing of the international search report

18/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although Claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02417

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0149676                                | A | 12-07-2001          | DE 19963868 A1             | 12-07-2001          |
|   |   |                     | AU 3537901 A               | 16-07-2001          |
|   |   |                     | BG 106848 A                | 29-12-2002          |
|   |   |                     | BR 0017063 A               | 22-10-2002          |
|   |   |                     | CA 2395541 A1              | 12-07-2001          |
|   |   |                     | CN 1414960 T               | 30-04-2003          |
|   |   |                     | CZ 20022628 A3             | 16-10-2002          |
|   |   |                     | WO 0149676 A1              | 12-07-2001          |
|   |   |                     | EP 1252153 A1              | 30-10-2002          |
|   |   |                     | HU 0300002 A2              | 28-05-2003          |
|   |   |                     | NO 20023161 A              | 28-06-2002          |
|   |   |                     | SK 9412002 A3              | 06-11-2002          |
|   |   |                     |                            |                     |
| WO 0132649                                | A | 10-05-2001          | DE 19952146 A1             | 07-06-2001          |
|   |   |                     | AU 1515301 A               | 14-05-2001          |
|   |   |                     | CA 2387613 A1              | 10-05-2001          |
|   |   |                     | WO 0132649 A1              | 10-05-2001          |
|   |   |                     | EP 1228060 A1              | 07-08-2002          |
|   |   |                     | JP 2003513088 T            | 08-04-2003          |

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/02417

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D401/14 C07D471/04 A61K31/5513 A61P3/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A          | WO 01 49676 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA<br>; EBERLEIN WOLFGANG (DE); MUELLER STEPH)<br>12. Juli 2001 (2001-07-12)<br>Ansprüche<br>Seite 68, Zeile 1 -Seite 72, letzte Zeile<br>---- | 1,11-14,<br>16,17  |
| A          | WO 01 32649 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA<br>; EBERLEIN WOLFGANG (DE); HALLERMAYER G)<br>10. Mai 2001 (2001-05-10)<br>Seite 9, Zeile 9-11<br>Beispiel 16<br>Verbindung 121<br>-----   | 1,11-14,<br>16,17  |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Juli 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Diederer, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/02417

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl der Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/02417

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0149676   | A                             | 12-07-2001                        | DE 19963868 A1 12-07-2001     |
|  |                               |                                   | AU 3537901 A 16-07-2001       |
|  |                               |                                   | BG 106848 A 29-12-2002        |
|  |                               |                                   | BR 0017063 A 22-10-2002       |
|  |                               |                                   | CA 2395541 A1 12-07-2001      |
|  |                               |                                   | CN 1414960 T 30-04-2003       |
|  |                               |                                   | CZ 20022628 A3 16-10-2002     |
|  |                               |                                   | WO 0149676 A1 12-07-2001      |
|  |                               |                                   | EP 1252153 A1 30-10-2002      |
|  |                               |                                   | HU 0300002 A2 28-05-2003      |
|  |                               |                                   | NO 20023161 A 28-06-2002      |
|  |                               |                                   | SK 9412002 A3 06-11-2002      |
| WO 0132649   | A                             | 10-05-2001                        | DE 19952146 A1 07-06-2001     |
|  |                               |                                   | AU 1515301 A 14-05-2001       |
|  |                               |                                   | CA 2387613 A1 10-05-2001      |
|  |                               |                                   | WO 0132649 A1 10-05-2001      |
|  |                               |                                   | EP 1228060 A1 07-08-2002      |
|  |                               |                                   | JP 2003513088 T 08-04-2003    |